T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

TÜRK VE SURİYELİ HASTALARDA SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA TUBADA P53 İMMUNHİSTOKİMYA-BRCA1 PCR KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seray KAYNAK CENGİZ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU

HATAY-2024

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

TÜRK VE SURİYELİ HASTALARDA SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA TUBADA P53 İMMUNHİSTOKİMYA-BRCA1 PCR KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seray KAYNAK CENGİZ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TÜRK VE SURİYELİ HASTALARDA SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA TUBADA P53 İMMUNHİSTOKİMYA-BRCA1 PCR KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Seray KAYNAK CENGİZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)…….
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)…….
……..
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)……
Prof. Dr. Kenan DOLAPÇIOPLU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. ……

2. …….

3. …….

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ vii
VII. TEŞEKKÜR viii
VIII. ÖZET ix
IX. ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Over Kanserinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi 4
2.2. Over Kanserinde Risk Faktörleri 4
2.3. Over Kanserinin Tanısı ve Evrelemesi 6
2.4. Histopatolojik Sınıflama 7
2.4.1. Seröz Over Tümörleri 10
2.5. Overin Seröz Tümörlerinde Moleküler Değişiklikler 12
2.5.1. Tümör Protein p53 12
2.5.2. BRCA1 ve BRCA2 13
2.6. Tuba Uterina Tümörleri 14
2.6.1. Semptom ve Bulgular 16
2.6.2. Tanı 16
2.6.3. Histopatoloji 20
2.6.4. Evreleme 21
2.7. Tuba Uterina Malign Epitelyal Tümörleri 21
2.7.1. Adenokarsinoma İn Situ 21
2.7.2. Adenokarsinoma 22
2.8. Tubal Karsinogenez ve Tubal Karsinomların Prekürsör Lezyonları 22
2.9. Ovaryan Seröz Karsinogenezde Tubal Epitelin Potansiyel Rolü 23
2.10. Kanser ve Etnik Köken 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi 26

3.2. PCR Yöntemi 27
3.2.1. Ribonükleik Asid (RNA) İzolasyonu 27
3.2.2. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi 28
3.2.3. Kantitatif (Quantitative) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) Döngüsü 28
3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi 28
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 39
7. KAYNAKLAR 40
8. EKLER 49
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı 49
9. ÖZGEÇMİŞ 51

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Over kanserlerinde risk faktörleri 5
Tablo 2. Over kanseri evrelemesi 7
Tablo 3. Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu 8
Tablo 4. Tubal kanserli olgularda görülen semptomlar ve oranları 16
Tablo 5. Tubal kanserlerinin histolojisi 21
Tablo 6. Tubal kanserinin FİGO evrelemesi 21
Tablo 7. qPCR döngüsü aşamaları 28
Tablo 8. Demografik ve klinik özellikler 30
Tablo 9. Bireylerin uyruklarına göre p53 durumlarının karşılaştırılması 31
Tablo 10. Bireylerin uyruklarına göre BRCA1 durumlarının karşılaştırılması 32
Tablo 11. Bireylerin p53 durumlarına göre BRCA1 durumlarının karşılaştırılması 32
Tablo 12. Bireylerin uyruk ve p53 durumlarına göre BRCA1 durumlarının karşılaştırılması 33

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Seröz over kanserinin transvajinal ultrason görüntüleri 6
Şekil 2. (A) STIC hücrelerinin fimbrialardan over yüzeyine yayılımı, (B) 2 STIC odağı içeren fimbria ve ilişkili papiller invaziv HGSC P53 immün boyama ile gösterilmiştir 11
Şekil 3. Seröz over karsinomunda p53 yaygın nükleer boyanma göstermiştir..... 13
Şekil 5. Sosis kisti ve papiller çıkıntılar 18
Şekil 6. Sosis kist içerisinde psödosepta..... 18
Şekil 7. Solid alan içeren sosis kisti ve vaskülarizasyon artışı 19
Şekil 8. Tubal kanser MR görüntüsü 20
Şekil 9. STIC lezyonu ve tuba epitelinden dökülme teorisi..... 24
Şekil 10. Uyruk dağılımı..... 30
Şekil 11. P53 ve BRCA1 dağılımı 31

VI. KISALTMALAR LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CDK : Siklin Bağımlı Kinaz

cDNA : Komplementer DNA

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

HBOC : Hereditary Breast and Ovarian Cancer

HGSC : Yüksek Dereceli Seröz Karsinom

IHC : Immunohistochemistry

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA : Mikro Ribonükleik Asid

PCR : Polymerase Chain Reaction

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

RNA : Ribonükleik Asit

Rnaz : Ribonükleaz

RRSO : Risk Azaltıcı Salpingo-Ooferetomi

SDS : Sodyum Dodesil Sülfat

STIC : Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom

SEE-FIM : Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End

qPCR : Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ESP : Erken Seröz Proliferasyonlar

VII. TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, gerek hekimlik gerek de insani açıdan bana ve çalışma arkadaşlarıma çok şey katan ve tez sürecimde desteklerini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Kenan DOLAPÇIOĞLU'na ve diğer hocalarıma,

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zorluğumda yanımda olan fakat uzmanlığımı göremeyecek olan 2,5 yıl önce kaybettiğim babam Mehmet KAYNAK'a ve anneme, kardeşlerime, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim değerli eşim Asaf CENGİZ'e ve aramıza 5 ay önce katılan oğlum Aslan'a,

Asistanlık sürecindeki zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz asistan arkadaşlarıma ve bilgilerini esirgemeyen kıdemlilerime,

Teşekkürü borç bilirim…

Ayrıca yaşadığımız deprem felaketinde kaybettiğimiz kıdemlim Op. Dr. Elif Nedime TİRYAKi'ye ve kliniğimizin emektarlarından Yeliz GÖRÜROĞLU'na emeklerinden ötürü teşekkür ederim. Mekanları cennet olsun.

Dr. Seray KAYNAK CENGİZ

Hatay-2024

VIII. ÖZET

TÜRK VE SURİYELİ HASTALARDA SERÖZ OVER KARSİNOMLARINDA TUBADA P53 İMMUNHİSTOKİMYA-BRCA1 PCR KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda, kliniğimizde over seröz karsinomu tanısı alan Türk ve Suriyeli hastalara ait preparatlarda p53 immünohistokimya ve BRCA1 Polymerase Chain Reaction (PCR) kıyaslaması ile tubal orijinli malignitenin belirlenmesi, iki farklı ırk üzerinde çalışarak kanserde etnik kökenin etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Seröz karsinom terimini içeren tüm biyopsi raporlarına ulaşmak için Adana Şehir Hastanesi Anabilim Dalı arşivinden yararlanıldı ve slaytlar değerlendirildi. p53 immunohistokimyasal ve BRCA1 PCR çalışmasıyla 40 Türk ve 10 Suriyeli olmak üzere 50 seröz karsinom vakası incelendi.

Bulgular: Katılımcıların %80,0'i (n=40) Türk, %20,0'si (n=10) Suriyeli idi. P53, hastaların %76,0'ında (n=38) pozitif, %24,0'ünde (n=12) negatifti. Ayrıca katılımcıların %34,0'ünde (n=17) BRCA1 pozitif ve %66,0'ında (n=33) negatifti. Çalışmamızda fallop kanseri sadece bir Türk hastada görüldü.

Sonuç: Uyruğa göre p53 veya BRCA1 durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. p53 ve BRCA1 pozitifliği veya negatifliği seröz yumurtalık karsinomunun kökenini belirlemede spesifikliğe sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: Seröz yumurtalık karsinomu, tubal karsinom, p53, BRCA1

IX. ABSTRACT

COMPARISON OF P53 IMMUNOHISTOCHEMISTRY-BRCA1 PCR IN TUBA IN SEROUS OVARIAN CARCINOMA IN TURKISH AND SYRIAN PATIENTS

Aims: Ovarian surface epithelium is blamed for ovarian tumor pathogenesis. Recent publications also blamed tubal epithelium for high grade ovarian carcinogenesis. In the study, togetherness of the presence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in tuba which is the precursor of ovarian serous tumor has been searched with studying p53 and BRCA1 in Turkish and Syrian patients.

Materials and Methods: Archives of the Department of Adana City Hospital was used to retrieve all biopsy reports containing the terms serous carcinoma and slides were evaluated. We examined 50 serous carcinoma cases, 40 Turkish and 10 Syrian patients, with studying p53 IHC and BRCA1 PCR.

Results: 80.0% (n=40) participant were Turkish and 20.0% (n=10) were Syrian. P53 was positive in 76.0% (n=38) and in 24.0% (n=12) was negative. Additionally 34.0% (n=17) participant were BRCA1 positive and 66.0% (n=33) were negative. In our study, fallopian carcinoma has seen in only one Turkish patient.

Conclusion: No statistically significant difference was detected in terms of p53 or BRCA1 status according to the nationality. We concluded that p53 and BRCA1 positivity or negativity does not have specificity in determining the origin of serous ovarian carcinoma.

Keywords: Serous ovarian carcinoma, tubal carcinoma, p53, BRCA1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Overin epitelyal tümörleri tüm dünyada önemli mortalite nedenlerindendir. Gelişmiş ülkelerde her yıl 190,000 yeni olgu belirlenmekte olup yine her yıl 114,000 dolayında ölüm kaydedilmektedir (1). Overin epitelyal tümörlerinin çoğunu seröz karsinomlar teşkil etmektedir. Seröz malignitelerin çoğunluğunu yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır ve teşhis anında %80'inden çoğu ileri evre olarak tespit edilmektedir. Tipik olarak seröz over karsinomları overlerde kitle biçiminde görülmekteyken kimi hallerde tubalarda, paratubal dokularla peritoneal yüzeylerde infiltrasyona neden olacak biçimde de görülebilir. Kimi hallerde overde ya da tubada belirgin bir kitle görülmeyebilir ve bu da seröz karsinomun orijinini tanımlamada güçlüğe yol açabilir. Primer ovaryan karsinomlarda over parankimi tümörün önemli bir kısmı tarafından tutulmuş şeklinde izlenmektedir ve farklı bir organda overdeki kitleden daha da büyüyebilen belirgin bir lezyon izlenmemektedir. Tubal bölge orijiniyse, tümörün önemli bir kısmını tubalarda görüldüğü, overde tubadaki kitleden daha küçük boyutlarla bilhassa yüzey tutulumu görüldüğü zaman ve tuba orijinini olduğunu ortaya koyacak bir tubal intraepitelyal karsinom bulunduğunda düşünülmektedir (2).

Şimdiye dek seröz karsinomların karsinogenezinde, over yüzey epiteli, inklüzyon kistleri ve inklüzyon kistlerindeki metaplazi sorumlu tutulmuştur. Fakat son dönemlerde, bilhassa genetik over karsinomu gelişme risklere sahip olan BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu bulunan kadınların profilaktik amacıyla yapılmış olan salpingoooforektomi spesmenlerinin incelenmesinin neticesinde ulaşılan datalar söz konusu hastalarda yüksek dereceli seröz karsinom sıklığının arttığını ve %2-10 dolayında seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) varlığını göstermiştir (3). Sporadik over seröz karsinomlarla peritoneal seröz karsinomlarda da STIC belirlenmesi, seröz karsinom hücreleriyle tuba epitelindeki sekretuar hücrelerin benzer immün fenotipinin bulunması ve yüksek dereceli seröz karsinomlarla STIC'lerde benzer p53 mutasyonunun saptanması, bunun dışında over yüzey epitelinin müllerian orijinli değildir ve mezotel hücre özelliklerine sahip olması vb.

bulgular over seröz tümörlerinin kökenlendiği noktanın tubalar olduğu varsayımını desteklemektedir (4).

Over tümör karsinogenezindeki iki farklı yolak sayesinde düşük ve yüksek dereceli seröz over karsinomlarının davranışlarıyla belirgin moleküler farklılıklarının anlaşılması kolay bir hale gelmiştir. Yüksek dereceli seröz epitelyal karsinom (EOC), fallop tüpü ve peritoneal karsinomlar, ortak klinik davranışları ve tedavileri nedeniyle tek bir klinik antite olarak kabul edilir. Bu karsinomlar için ortak bir patogenez olduğuna dair birikmiş kanıtlar da vardır. Düşük dereceli over seröz karsinomlarda endometriozis, müllerian inklüzyon kistleri ve over yüzey epiteli gibi kaynaklar söz konusuyken, yüksek dereceli over seröz karsinomlarda ise tubada, bilhassa fimbrial bölümde bir prekürsör lezyon bulunduğu düşünülmektedir. Morfolojik olarak yüksek dereceli seröz karsinomlu sekretuar tuba epitel hücrelerinde yoğun p53 aktivasyonu (p53 signature) gözlenirken, düşük dereceli seröz karsinomlarda Ki-67 proliferasyon indeksinin düşük (%10'dan az) olması tipiktir (5).

Seröz over karsinomları iki ayrı tipte izlenmektedir. Bu çerçevede tip I düşük dereceli seröz over karsinomlarında BRAF ile KRAS vb. moleküler değişimlere rastlanırken, tip II yüksek dereceli seröz over karsinomlarında p53 ile BRCA vb. moleküler değişimler söz konusu olmaktadır (6).

Seröz tubal karsinomlarının primer orijin bakımından ayırıcı teşhis ölçütleri, dominant tümör kitlesinin tubada olması, uterus ya da overde tümör büyüklüğünün nisbi olarak daha az olması, tümörün histolojik bakımdan tuba epiteli özelliklerine sahip olması, intakt mukoza varsa bu noktada malign transformasyon belirlenmesi biçimindedir. Bu ölçütler uygulandığı zaman primer tubal karsinomların sıklığı malign jinekolojik tümörler içinde sadece %0,3 civarındadır (7).

Yeni bulgular p53 ile BRCA mutasyonlarının tubal karsinom oluşumuyla ilgili olabileceğini ortaya koymaktadır (8). Tubanın sekonder tümörleri, primer tümörlerinden daha fazla görülür. Bunlar sıklıkla ovaryan ile endometrial orijinli tümörler olmaktadır. Tipik olarak sekonder jinekolojik veya jinekolojik olmayan tümörlerin çoğu tubanın serozasını tutma eğilimindedir. Bu nedenle spesmenlerde tubanın yakından incelenmesi önem kazanmaktadır.

Heredite, over karsinomu gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Herediter sendromlar (Ailesel ovarial kanser, Herediter meme-over kanseri, Herediter nonpolipozis kolorektal kanser), ailede meme veya over kanseri öyküsü olması (bilhassa anneyle kız kardeşte), beyaz ırk, Musevi etnik grubuna mensup olmak gibi faktörler over kanseri görülme sıklığını arttırmaktadır. Yine bazı etnik kökenlerde bazı kanserlerin görülme oranı artmaktadır. Kanser olguları, çevre ve toplum alışkanlıkları (beslenme, diyet, atmosfer kirleticileri), yaş gibi etmenlerle dünyanın çeşitli yerlerinde farklılık göstermektedir. Mide kanserinin Japonlarda daha sık görülmesi buna örnektir. Son yıllarda artan göç sebebiyle ülkemizde en yoğun ikinci nufüsa sahip olan Suriyeliler ile Türkler arasında primer tuba kökenli over kanseri görülme sıkılığını karşılaştırma fikri çalışmamızı şekillendirmiştir.

Bu çalışmada seröz over tümörlerinin tuba kaynaklı olup olmadığını p53 immunohistokimya ve BRCA1 PCR çalışarak belirlemeyi ve iki farklı ırk üzerinde çalışarak kanserde etnik kökenin etkisinin ortaya konmasını amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanserinin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Over kanseri jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Kadınlarda rastlanan en sık 5. kanserdir. Kadınlarda kanserden ölümlerde 4. sırada bulunur. Jinekolojik kanserler arasında görülen en sık 2. kanserdir. Yaşam süresince bir kadının over kanser riski 1/70'tir (%1,5). Dört kadından üçünde over kanseri ileri evrede tanılanır. Çünkü hastalık sessiz ve hızlı ilerlemektedir. Over kanseri median yaşı 63'tür. Epitelyal over kanserleri en fazla karşılaşılan over malignitesidir. Yaş ile beraber epitelyal over kanserlerine rastlanma sıklığı artmaktadır. En fazla karşılaşılma sıklığına 75-79 yaşlarında (54/100,000) ulaşmaktadır. Otuz yaşın altında epitelyal over kanser riski çok azdır. Gelişmiş devletlerde daha fazla görülür.

2.2. Over Kanserinde Risk Faktörleri

Over kanserinin risk faktörleri çeşitlilik göstermektedir (Tablo 1). Ancak en büyük oranı heredite oluşturmaktadır. Ailesinde over kanseri bulunanlar over kanseri açısından en yüksek riskli grubu teşkil eder.

Over kanseri bulunan ailelerin soy ağacı incelemeleriyle öteki epidemiyolojik araştırmaların neticesinde minimum 3 değişik genetik özelliğe sahip olan ailevi over kanseri belirlenmiştir. Söz konusu genetik sendromlar;

I. Meme Over Kanseri Sendromu, söz konusu kanser sendromunda over ve meme kanseri insidansı genel nüfusa kıyasla çok daha yüksektir.
II. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu, söz konusu sendromsa daha yüksek oranda endometriumle ve kolorektal kanser riskiyle devam etmektedir.
III. Site Spesifik (bölge özgün) Ovarian Kanser

Site-spesifik over kanseri bütün genetik over kanserlerinin %10-15'ni, meme over kanser sendromununsa %65-75'ini teşkil etmektedir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromununsa genetik over kanserleri içerisinde %10-15 civarında görüldüğü düşünülür. Meme over kanseri sendromu vakalarının önemli bir bölümü BRCA1 geniyle ilgilidir. Site spesifik over kanseri bulunan olguların

BRCA1 gen mutasyonuyla ilgili olduğu iddia edilmiştir. BRCA1 geninin penetransının (bir genin fenotipte görülme olasılığı) %95 olduğu düşünülmektedir ve BRCA1 mutasyonu bulunan bir kadında 70 yaşına dek kümülatif over kanserinin gelişme riski %63 şeklinde hesaplanmıştır (9). Yeni yapılmış olan tahminlerdeyse BRAC1 ya da BRCA2 mutastonu taşıyıcılarında hayat boyu kümülatif over kanseri söz konusu olma riskinin %16 bulunduğu iddia edilmiştir (10).

Başka bir mühim risk faktörüyse nulliparitedir, tüm gebeliklerin over kanser riskini %10 azaltığı düşünülmektedir (11). Gebelikte ovülasyonun engellenmesiyle over yüzeyinde neoplaziye neden olacak alanların gelişmesi önlenir. Erken menarşla geç menopoz over kanseri riskini artırdığı bilinen öteki risk etkenleridir (12).

Oral kontraseptifler over kanseri gelişme riskini %30-60 civarında azaltmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nce yapılmış olan bir araştırmada oral kontraseptif kullanımının müddeti ve risklerin azalması arasında yakın bir ilişkinin bulunduğu sonucuna rastlanmıştır. Söz konusu çalışmaya göre 5 sene ve üstünde oral kontraseptif kullanmış olan kadınlarda over kanseri gelişme riski %50 civarında azalmaktadır (13).

Over kanserinin gelişmesinde risk artışına neden olduğu düşünülen başka bir konuysa fertilite ilaçlarının kullanılmasıdır. Fertilite ilaçlarının bilhassa 1 seneden uzun müddet kullanıldığı zaman over kanseri gelişme riskini artırabileceği kimi çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı yazarlar infertil gruptaki bu artmış riskin fertilite ilaçlarının kullanımından değil nulliparitеden kaynaklı bir artışın bulunduğunu iddia edilmiştir. Bu husus günümüzde de ele alınan konularındandır.

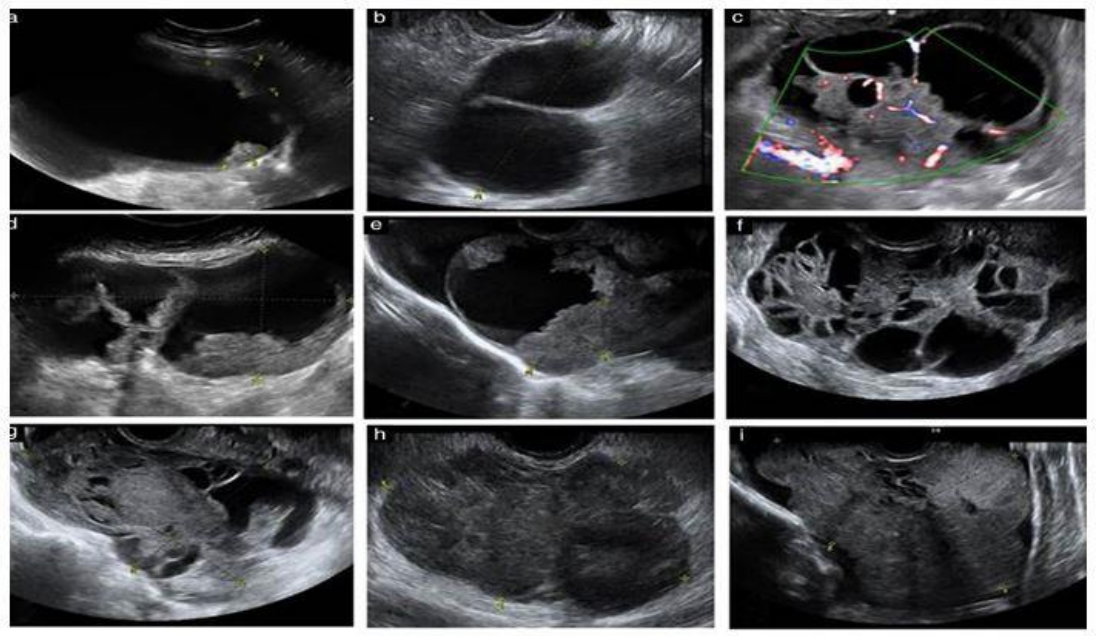
Tablo 1. Over kanserlerinde risk faktörleri

Over kanseri riski artışı ile seyreden durumlar	**Relatif Risk**
Aile hikayesi	5-7
BRCA1 mutasyonu	18-29
BRCA2 mutasyonu	16-19
Lynch II/HNPCC	6-7
İnfertilite	2-5
Nulliparite	2-3
Geç menopoz	1,5-2
Erken menarş	1-1,5
Sigara kullanımı	1,5

2.3. Over Kanserinin Tanısı ve Evrelemesi

Erken teşhis güvenilir bir tarama testine ihtiyaç duyar. Optimum bir tarama testi yüksek oranda spesifiteyle sensitivitesi olmalıdır, bunun yanı sıra ucuz ve hastanın kabul edilebileceği durumda olmalıdır. Over kanseri taramasında kullanılmış olan temel 3 tarama metodu vardır; pelvik muayene, transvajinal ultrason ve kanda CA-125 markeri bakılması. Söz konusu bu üç metot net olarak over kanseri teşhisi koyamaz ama over kanserinin varlığına işarette bulunmaktadır. Kesin tanı laparatomiden sonra patolojik tanıyla konmaktadır.

Over kanseri evrelemesi cerrahi olarak yapılmaktadır. Hastaların tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için özelikle erken evre over kanserlerinde cerrahi evrelemenin yapılmış olması gerekmektedir



Şekil 1. Seröz over kanserinin transvajinal ultrason görüntüleri

Tablo 2. Over kanseri evrelemesi

I: Tümor overler ve fallop tüpüyle sınırlıdır	T1
IA: Tümör tek overe sınırlı; kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok; asit sıvısında ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yoktur	T1a
IB: Tümör iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit sıvısında ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yoktur	T1b
IC: Tümör tek ya da iki overi tutmuştur ve aşağıdakilerden minimum birisi vardır; IC1 kapsül ruptüredir IC2 over yüzeyinde tümör vardır IC3 asit sıvısı ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücre vardır	T1c
II: Tümör tek ya da iki overi tutmuştur ve pelvis içerisine uzanım vardır	T2
IIA: Uterus ya da tüpler üstünde implantlar ya da tümör uzanımı mevcuttur, asit sıvısında ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler yoktur	T2a
IIB: Uterus ile tüpler haricinde pelvik dokulara uzanım vardır, asit sıvısı ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yoktur	T2b
III: Tümör tek ya da her iki overi tutmuş ilaveten pelvis haricindeki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanan tümör mevcut ya da lenf nodu metastazı vardır	T3
IIIA: Retroperitoneal lenf nodlarına metastaz var mikroskopik periton dışı metastazlar var/yok	T1,T2,T3aN1
IIIA1: Sadece retroperitoneal lenf nodları pozitif **IIIA1 (i)** En büyüğü 10 mm'den küçük metastaz mevcut (tümör ve lenf nodu dışında) **IIIA1 (ii)** 10 mm'den büyük metastaz mevcut **IIIA2** Pozitif retroperitoneal lenf nodu var/yok fark etmeksizin mikroskopik ekstrapelvik peritoneal yayılım mevcut	T3a/ T3aN1
IIIB: Pelvis haricinde peritonda en büyük çapı 2 cm ile altında makroskopik metastazlar vardır	T3b/ T3bN1
IIIC: Pelvis haricinde peritonda en büyük çapı 2cm'den büyük makroskopik metastazlar vardır	T3c/ T3cN1
IV: Uzak metastaz mevcuttur (Peritoneal metastazlar haricinde)	Herhangi T/N, M1
IV A: Plevral efüzyon var	
IV B: Extraabdominal organlara metastaz var (inguinal ve extraabdominal lenf nodları dahil)	

Not: Karaciğer kapsül metastazı Evre III/T3, Karaciğer parankim metastazı evre IV/M1, sitolojisinde malign hücre görülen plevral efüzyonsa evre IV/M1 olarak tasnif edilir.

2.4. Histopatolojik Sınıflama

Tablo 3'de over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3. Over tümörlerinin histolojik klasifikasyonu

Yüzey Epiteli-Stromal Tümörler	
Seröz Tümörler	
Malign	Adenokarsinom, Yüzey papiller adenokarsinom ve Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom)
Benign	Kistadenom, Papiller kistadenom, Yüzey papillomu, Adenofibrom ve kistadenofibrom
Borderline	Papiller kistik tümör, Yüzey papiller tümörü Adenofibrom ve kistadenofibrom
Transizyonel Hücreli Tümörler	
Malign	Transizyonel hücreli karsinom (non-Brenner tip) ve Malign Brenner tümörü
Borderline	Borderline Brenner tümörü ve Proliferatif varyant
Benign	Brenner tümörü ve Metaplastik varyant
Müsinöz Tümörler	
Malign	Adenokarsinom ve Adenokarsinofibroma (malign adenofibrom)
Borderline	İntestinal tip ve Endoservikal tip
Benign	Kistadenom, Adenofibrom, kistadenofibrom, Mural nodül içeren müsinöz kistik tümör ve Pseudomiksoma peritonei ile müsinöz kistik tümör
Endometrioid Tümörler	
Malign	Adenokarsinom NOS (spesifiye edilmemiş), Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom), Malign müllerian mikst tümör (karsinosarkom), Adenosarkom, Endometrioid stromal sarkom ve İndiferansiye ovaryan sarkom
Borderline	Kistik tümör, Adenofibrom ve kistadenofibrom
Benign	Kistadenom, Adenofibrom ve kistadenofibrom
Şeffaf Hücreli Tümörler	
Malign	Adenokarsinom ve Adenokarsinofibrom (malign adenofibrom) ”
Borderline	Kistik tümör, Adenofibrom ve kistadenofibrom
Benign	Kistadenom, Adenofibrom ve kistadenofibrom
Skuamöz hücreli tümörler	Skuamöz hücreli karsinom ve Epidermoid kist
Mikst epitelyal (Bileşenleri belirlenmiş)	Malign, Borderline ve Benign
İndiferansiye ve klasifiye edilmeyen tümörler	İndiferansiye karsinom ve Adenokarsinoma NOS
Seks Kord Stromal Tümörler ve Granüloza-stromal hücreli tümörleri	
Granüloza hücreli tümör grubu	Adult granüloza hücreli tümör ve Juvenil granüloza hücreli tümör
Tekom-fibrom grubu	Tekoma NOS, Tipik, Luteinize, Fibrom, Sellüler fibrom, Fibrosarkom, Minör seks kord elemanları içeren stromal tümör, Sklerozan stromal tümör, Taşlı yüzük hücreli stromal tümör ve Klasifiye edilmeyen (fibrotekoma)

Sertoli-stromal hücre tümörleri	Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastom), İyi diferansiye, İntermediate diferansiasyonlu, Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip), Az diferansiye (sarkomatoid)Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip), Retiform, Heterelog elemanlı varyant (spesifik tip), Sertoli hücreli tümör ve Stromal-Leydig hücreli tümör
Mikst veya klasifiye edilmeyen hücre tipinde seks-kord stromal tümörleri	Anüler tübüllü seks kord stromal tümörler, Gynandroblastom ve Klasifiye edilmeyen seks kord stromal tümör
Steroid hücreli tümörler	
Stromal luteom	Leydig hücreli tümör grubu, Hilus hücreli tümör, Leydig hücreli tümör, non-hiler tip Leydig hücreli tümör, NOS, Steroid hücreli tümör, NOS, İyi diferansiye ve Malign
Germ Hücreli Tümörler	
Primitif germ hücreli tümörler	Disgerminom, Yolk sak tümörü, Poliveziküler vitellin tümör, Glandüler varyant, Hepatoid varyant, Embriyonal karsinom, Poliembriyoma, Non-gestasyonel koryokarsinom ve Mikst germ hücreli tümör
Bifazik veya trifazik teratom	İmmatür teratom, Matür teratom, Solid, Kistik, Dermoid kist ve Fetiform teratom (homunculus)
Monodermal teratom ve dermoid kist ilişkili somatik tip tümörler	Struma ovarii, Benign, Malign (spesifik histolojik tip), Karsinoid grup, İnsüler, Trabeküler, Müsinöz, Strumal karsinoid, Mikst, Nöroektodermal tümör grubu, Ependimom, Primitif nöroektodermal tümör, Medulloepitelyoma, Glioblastoma multiforme, Diğerleri, Karsinom grubu, Skuamöz hücreli karsinom, Adenokarsinom, Diğerleri, Melanositik grup, Malign melanom, Melanositik nevüs, Sarkom grubu (spesifik histolojik tip), Sebaseöz tümör grubu, Sebaseöz adenom, Sebaseöz karsinom, Pitüiter-tip tümör grubu, Retinal anlage tümör grubu, Diğerleri
Germ Hücreli Seks Kord Stromal Tümörler	Gonadoblastom, Malign germ hücre tümörlü varyant, Mikst germ hücreli-seks kord stromal tümör ve Malign germ hücre tümörlü varyant
Rete Ovarii Tümörleri	Adenokarsinom, Adenom, Kistadenom ve Kistadenofibrom
Diğer Tümörler	Küçük hücreli karsinom, hiperkalsemik tip, Küçük hücreli karsinom, pulmoner tip, Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, Hepatoid karsinom, Primer ovaryan mezotelyoma, Wilms tümörü, Gestasyonel koryokarsinom, Hidatiform mol, Adenoid kistik karsinom, Bazal hücreli tüamör, Ovaryan Wolffian tümör, Paragangliom, Miksoma, Overe spesifik olmayan yumuşak doku tümörleri, Diğerleri

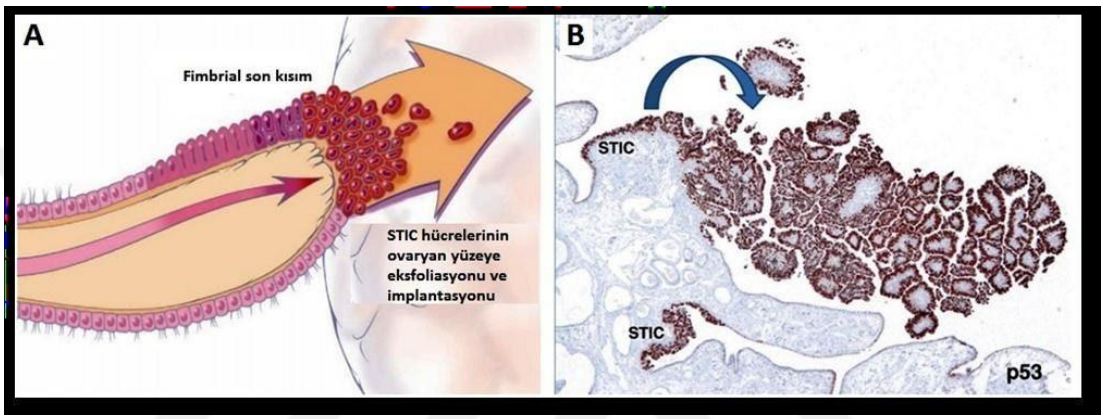
2.4.1. Seröz Over Tümörleri

Bütün over tümörlerinin %30'u, benign over tümörlerinin %22'si, malign over tümörlerinin %50'si epitelyal tümörlerin içerisinde en azla karşılaşılanı seröz over tümörüdür. En sık görüldüğü yaş grubu 45-65'tir. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında predominant tip over karsinomu papiller seröz adenokarsinomdur. Hastaların hemen hemen %90'ında serum CA-125 düzeylerinde artış olmuştur. Mikroskobik boyutlardan 20 cm'ye kadar ulaşabilirler. Hastaların birçoğu ileri evrede asidin olması veya tümör kitlesine dayalı abdominal ağrıyla ve distansiyon ile kliniğe başvurmaktadır. Gastrointestinal semptomlar, üriner semptomlarla vajinal kanama rastlanan başka belirtilerdir. Evre I tümörler genel olarak rutin pelvik muayenede asemptomatik kitlesel olarak kendini gösterir, %40'ı bilateraldir. Olguların 2/3'ü her iki overi de tutmaktadır. Neredeyse tüm ileri evre over karsinom vakaları peritoneal yüzeylerde yayılmaktadır. Tipik seröz karsinomlar kompleks papillerle solid patern sergilerlerle belirgin nükleer atipi vardır. CA-125 pozitifliği %85, CEA ise %10'dur.

Uzun seneler seröz tümörlerin orijininin over yüzey epiteli ya da kortikal inklüzyon kistleri olduğu düşünülmekte idi. Piek ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada yumurtalık karsinomu geliştirmeye yatkın kadınların açıkça normal fallop tüplerinde preneoplastik lezyonların oluşumunu incelenmiştir. Bu araştırmada ovaryan kansere genetik predispozisyonu bulunan hastalarda, tubadaki noninvaziv yüksek grade seröz karsinomun, ovaryan seröz karsinomla olan benzerliğini belirlemek suretiyle tubal intraepitelyal karsinomları tanımlamıştır (14) ve söz konusu karsinomlar sonradan seröz tubal intraepitelyal karsinomlar (STICs) şeklinde isimlendirilmiştir (15). Aynı hastaların overlerinde benzer lezyonlar saptanmamıştır. Ovaryan karsinomların ovaryan prekürsörlerden kaynaklanmış olduğu düşünüldüğü için, söz konusu olgularda tubalar ayrıntılı şekilde incelenmemiştir ve tubal karsinomlar tanımlanamamıştır (16). Bundan dolayı seneler boyunca, tubal karsinomlu olgularda malign hücrelerin overe implantasyonu sonucunda overde seyreden tümör kitlesinin over kökenden geldiği düşünülmüştür.

Son araştırmalarda tubanın detaylı incelenmesiyle STIC'lerin ve erken invaziv tubal karsinomların yalnızca over kanserine kalıtsal yatkınlığı bulunan

kadınlarda değil, BRCA mutasyonu bulunmayan kadınlarda da %50-60 oranında meydana geldiği ortaya konmuştur. Bu karsinomların daha çok fimbriada olduğu saptanmıştır ve erken neoplastik değişmenin sekretuar tip hücrelerde başladığı görüşü ortaya konmuştur. Ovaryan kanser olmayan hastalarda STIC'nin tanımlanması, STIC'de identik TP53 mutasyonunla eşlik eden ovaryan yüksek grade seröz karsinomun (HGSC) olması, bunların arasında klonal bir ilişkinin bulunduğunu ortaya koymuştur (17) (Şekil 2).



Şekil 2. (A) STIC hücrelerinin fimbrialardan over yüzeyine yayılımı, (B) 2 STIC odağı içeren fimbria ve ilişkili papiller invaziv HGSC P53 immün boyama ile gösterilmiştir (17)

Yapılan bir gen profilleme araştırmasında, HGSC'lerin gen ekspresyon profillerinin ovaryan yüzey epitelinden çok tuba epiteliyle daha yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (18). Ovaryan yüzey epiteli mülleriyan değil mezotelyal morfolojidedir. Söz konusu bulgulardan hareketle, tubal lezyonların HGSC prekürsörlerinin bulunduğu ve ovaryan yüzey epitelinden kaynaklanmadığı varsayımı desteklenmektedir (17). STIC ile beraberindeki HGSC'de, her ikisinin de p53'ü eksprese etmeleriyle ayrıca p16, FAS, Rsf-1 ve siklin E1 ekspresyonlarının ortak olmasının gösterilmesi ile STIC ile HGSC arasındaki ilişkiler farklı çalışmalar ile de doğrulanmıştır (19). Buna ilaveten, STIC'ler de başka prekanseröz lezyonlarda olduğu gibi nispeten daha kısa telomeraz uzunluğundadır (20). Ovaryanla primer peritoneal HGSC'lerde SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) protokolü çerçevesinde (21) tubanın tümünün kesitlendiği araştırmalarda olguların %50-60'ında STIC saptanmıştır (22, 23).

2.5. Overin Seröz Tümörlerinde Moleküler Değişiklikler

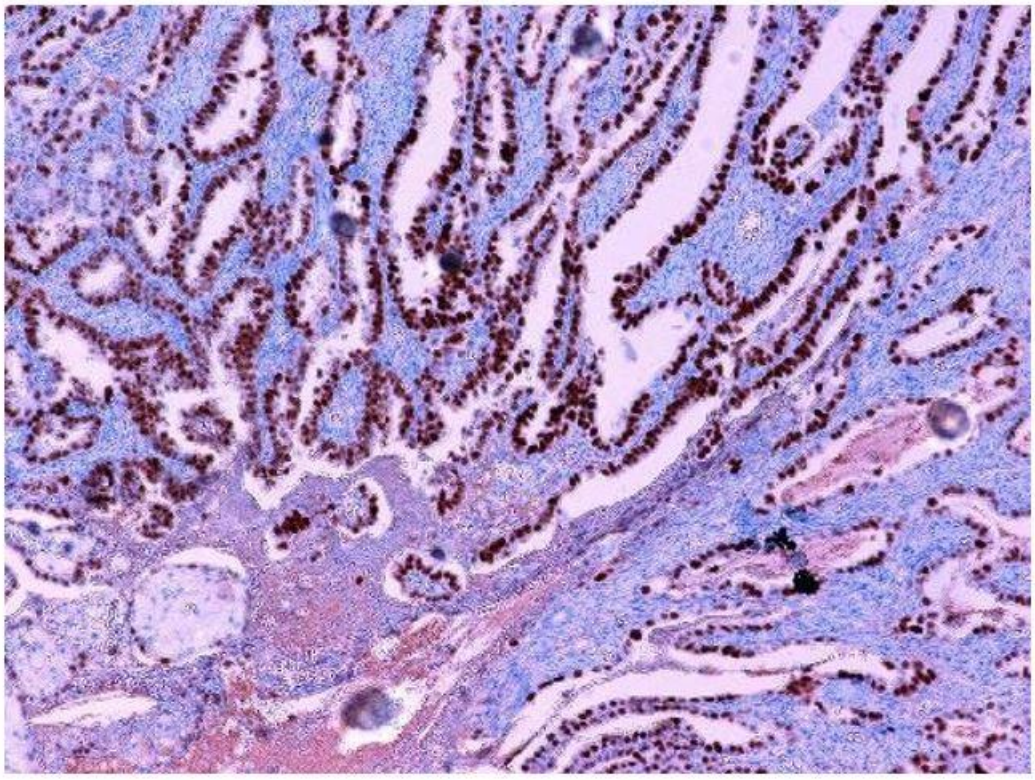
Hücre döngüsünü düzenleyen proteinler, preneoplastik ve erken neoplastik tranformasyon patogenezinde kritiktir. İnsanların tümörlerindeki hücre döngüsü proteinleri içindeki negatif düzenleyicilerle tümör baskılayıcı genleri içermektedirler (24). Epitelyal over kanserlerinde kalıtsal faktörlerle moleküler patogenez hususunda birçok araştırma vardır. Pek çok proto-onkogenle tümör supresör gen üstündeki over kanseri gelişimiyle prognozu hususunda araşırmalar bulunmaktadır. Söz konusu moleküler genlerin üstünde en çok durulanları p53 ile BRCA'dır.

2.5.1. Tümör Protein p53

Tümör protein p53, p53 olarak da adlandırılan bir nükleer proteini kodlayan, 17p13'te yerleşim gösteren bir tümör baskılayıcı gendir. İnsan malignitelerinde bulunan en yaygın tümör baskılayıcı genlerden biridir. İnsan malignitelerinin yaklaşık %50'sinde bu gende değişiklikler olmaktadır (25). p53 geni, hücre stresine yanıt olarak post-translasyonel modifikasyonla stabilize edilen ve proliferatif durma veya apoptozu indükleyen 53 kDa'lık bir nükleer fosfoproteini kodlar (26). p53 geninin homozigot alel kaybı ile mutasyonu, artan genetik kararsızlığa yol açar. p53 geninin hücre döngüsünü kontrol ettiği yolaklardan birinin, bir siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü olan p21'i transaktive etmek olduğu gösterilmiştir. CDK'leri inhibe ederek, p21 WAFR/CIP hücre döngüsünde Gl'den S fazına geçişi bloke eder. p53, sitoplazmik bozunmasının doğrudan inaktivasyonu veya teşviki yoluyla MDM2 tarafından düzenlenebilir (27). TP53, hücresel proliferasyon, apoptoz ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesine katılmış olan "encode" fosfoproteinlerdendir; hücre döngüsünü durdurmada, gen transkripsiyonuyla DNA tamirinde de bulunur (28). TP53 gen mutasyonu görüldüğü zaman, hücre döngüsü yollarında aktifleşmez; apoptoz kontrolü yitirlir ve neticede kontrolsüz hücre proliferasyonu gerçekleşir (28,29).

Over karsinomunda TP53 gen mutasyonuna sıkça rastlanır, bu nedenle immunohistokimyayla TP53 proteininin belirlenmesinn prognostik öneminin bulunduğu gösterilmiştir (28). Overin yüksek dereceli seröz karsinomu, tümör baskılayıcı gen TP53'te bulunan mutasyonlarla karakterize edilebilir. Vakaların

%95'inde TP53 geninin bulunduğu yer mutasyona uğramıştır ve anormal bir immünohistokimyasal ekspresyon modeli görülür. Bu nedenle p53 immünohistokimyası seröz over kasinomu tanısında doğru bir sonuç sağlar.



Şekil 3. Seröz over karsinomunda p53 yaygın nükleer boyanma göstermiştir

2.5.2. BRCA1 ve BRCA2

Tarihi bakımdan, BRCA 1 ile 2 genleri sırası ile 1990'lı senelerin başlarında belirlenmiştir, söz konusu genlerin klinik anlamda kullanılması 1996 senesinde başlamıştır. Sırası ile kromozom 17 ile kromozom 13'te bulunan BRCA 1 ve 2 genleri tüm insanlarda vardır ve tümör süpresör genler şeklinde aynı isme sahip olan proteinleri kodlamak suretiyle, DNA onarımında ya da DNA onarımı gerçekleştirilemeyen hücrelerin imha edilmesinde işlev görmektedir. BRCA genleri kodladıkları BRCA proteinleriyle, DNA çift sarmal kırıklarının onarılmasında homolog rekombinasyonla benzer DNA yapılar arasında nükleotid değişimi yapıp işlev görür (30). Homolog rekombinasyon yolağındaki bozukluklarsa yüksek gradeli over kanseri gelişimine yol açmaktadır (31).

Over kanseri genel olarak sporadik gelişse de hemen hemen %24'ü ailevi ve kalıtsal sebeplere dayalı gelişmektedir ve söz konusu mutasyonların hemen hemen %18'inden BRCA 1 ile 2 genleri sorumludur (33). Over kanseri hastalarına yapılmış olan BRCA gen mutasyon testleri değerlendirildiği zaman, patojenik BRCA gen mutasyon testlerinin %15-20'sinde neden somatik dizi BRCA mutasyonlarıyken, %80-85'inde neden germ hücre dizisine ait mutasyonlardır (34). BRCA1 mutasyonu ile over kanseri geliştirme riski 70 yaşından sonra %40-50'dir. BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında 50 yaşından sonra %0,4, 70 yaşından sonraysa %27 civarlarında over karsinomu gelişimi bulgulanmıştır (35).

BRCA1 fonksiyonu, transkripsiyonel kontrol, fosforilasyonla protein-protein interaksiyonları içeren farklı bazı mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Son araştırmalar ortaya koymuştur ki BRCA1, nükleer-sitoplazmik mekik proteinidir. Subselüler lokalizasyonu nükleer lokalizasyonlu sinyal aracılı nükleer import reseptör yoluyla sinyal aracılı nükleer eksport yoluyla kontrol edilmektedir. DNA hasarı, p53'ü de gerektiren bir mekanizmayla BRCA1 nükleer eksportunu indüklemeketdir (36).

BRCA 1 ile 2 gen mutasyonları otozomal dominant olarak aile fertleri arasında aktarılmaktadır. Anneden ya da babadan geçmiş olan söz konusu varyant genler kişide bilhassa meme ya da over kanseri ile bir arada pankreas, prostat kanseriyle melanoma vb. kimi kanserler için sosyal risk değerlerine nazaran artmış bir risk oluşturmaktadır (37). Bu da Herediter Meme ve Over Kanser Sendromu (Hereditary Breast and Ovarian Cancer-HBOC) şeklinde de isimlendirilir. BRCA 1 ya da 2 gen mutasyonlarının tanımlanması bireysel ya da ailevi artmış risk değerlerinin erken belirlenmesini sağlamaktadır.

2.6. Tuba Uterina Tümörleri

Primer tuba kanserleri çok seyrek karşılaşılan ve agresif olan jinekolojik kanserlerdendir. Klinik ve histolojik olarak over kanserlerine benzemesiyle ayrımının daima tam olarak yapılamamasından dolayı tuba kanserleri gibi yaklaşılmaktadır ve yönetilmektedir.

Tuba kanserleri kadın genital kanserlerinin %0,3-1,6'sını teşkil etmektedir (38,39). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 100,000 kadında 0,41 civarında görülmektedir ve karşılaşılma sıklığı yaşa dayalı olarak farklılaşmaktadır. Genç kadınlarda 100,000'de 0,02 görülür iken, oran 70 yaşından sonra 100,000 de 1,63'e artmaktadır. Yine Amerika toplumunda seneler içerisinde over ve öteki genital kanserlerin insidanslarında bir düşme temayülü oluşur iken tuba kanserinde bu tür bir temayüle rastlanmamıştır (40). Teşhisindeki zorluklardan dolayı gerçek insidansın daha azla olabileceği hususunda fikirler vardır (41,42).

Tuba kanserinin etiyolojisi net olarak bilinmemektedir ve kronik tubal enflamasyon, infertilite, tüberküloz salpenjit ile tubal endometriozis ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (43). Bunun yanı sıra kalıtsal sebeplerin de tuba kanserinin etiyolojisinde kritik olduğu anlaşılmaktadır. BRCA1 ile BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında, meme ve over kanserleri için yüksek riskli ailelerde tuba kanseri riskinde artış olmaktadır (44,45) ve tuba kanserleri herediter meme-over kanser sendromunun klinik bir komponenti şeklinde görülebilir. Primer tuba kanserli olguların %11'de BRCA1, %5'teyse BRCA2 mutasyonu belirlenmiştir (44). Bunun yanı sıra kimi araştırmalarda p53, HER2/neu ile c-myc genlerinde mutasyonun ya da aşırı bir salgılanmanın bulunduğu ifade edilmektedir (46,47). Meme kanseri bulunan olgularda da tuba kanseri riskinde artış olmaktadır (48).

Tuba kanseri beyaz ırkta, yüksek toplumsal kesimlerde, düşük paritesi bulunan ve infertil kadınlarda daha fazla rastlanmaktadır (40,49). Doğum tuba kanserine karşı koruyucudur, doğum sayısında artış oldukça tuba kanseri riskinde azalma olmaktadır. Bir veya iki doğumda risk (odds ratio) 0,63 (%95 CI, 0,44 – 0,91); minimum üç doğum içinse 0,32'dir (%95 CI, 0,19–0,52) (48). Geçirilmiş sterilizasyon az olsa da bir korunma sağlar iken histerektominin tuba kanseri üstünde koruyuculuğu bulunmaktadır.

Tuba kanserleri öteki kanserler ile beraber olabildiği gibi ardışık olarak da gelişmektedir. Olguların %25'nin tuba kanserinden önce farklı bir kanserin bulunduğu ve %22 civarında da senkron olarak farklı bir jinekolojik kanserinin bulunduğu ifade edilmiştir (50). Ardışık olarak gelişmiş olan kanserlerin birçoğunu meme kanseri, senkron bulunan kanserlerin çoğunuysa endometrium kanseri teşkil

emtektedir. Senkron kanseri bulunan olguların BRCA mutasyon taşıyıcıları, HNPCC sendromu gibi herediter kanser sendromu ailelerine ait olma ihtimalleri fazladır.

2.6.1. Semptom ve Bulgular

Olguların çoğu asemptomatiktir. En fazla karşılaşılan belirti vajinal kanamayla akıntılardır. Ardından abdominal ağrıyla abdomino-pelvik kitle gelir (Tablo 4). Abdominal ağrı kolik biçiminde (tubal peristaltizm sonucunda) veya künt biçimde olabilir (tubanın distansiyonuna bağlı).

Abdominal ağrı, anormal vajinal kanama veya akıntı ve palpabl pelvik kitle şeklinde tanımlanmakta olan Latzko triadı hastaların %15'inde rastlanmaktadır. Aralıklı bol vajinal akıntıdan sonra kolik biçimde abdominal ağrının geçmesiyle pelvik kitlenin kaybolması şeklinde ifade edilen "hidrops tuba profluens" tuba kanseri için tipiktir ve olguların %5-15'inde olduğu ifade edilmektedir. Nadiren inguinal lenf nodlarında ve umblikusta metastaz biçiminde de görülebilir. Hastaların hemen hemen 2/3'ü bir veya daha çoğu belirtiye sahip olabilir.

Tablo 4. Tubal kanserli olgularda görülen semptomlar ve oranları

Semptomlar	**%**
Postmenopozal ya da anormal vajinal kanama	3540
Abdominal ağrı	3049
Pelvik kitle (klinik olarak hissedilen)	1261
Anormal Pap smear	1036
Abdominal distansiyon	1423
Asit	19
Latzko triadı	15
Vajinal akıntı	16
Hidrops tuba profulens	5-15
Üriner urgency	8
Akut batın	5

2.6.2. Tanı

Tuba kanserlerine laparotomiden önce doğru teşhis koymak oldukça zordur ve olguların yalnızca %0,3 ile %15'ine teşhis konabilir (51,52). Pek çok hastada preoperatif teşhis genel olarak over tümörü veya pelvik apsedir. Fakat kimi klinik

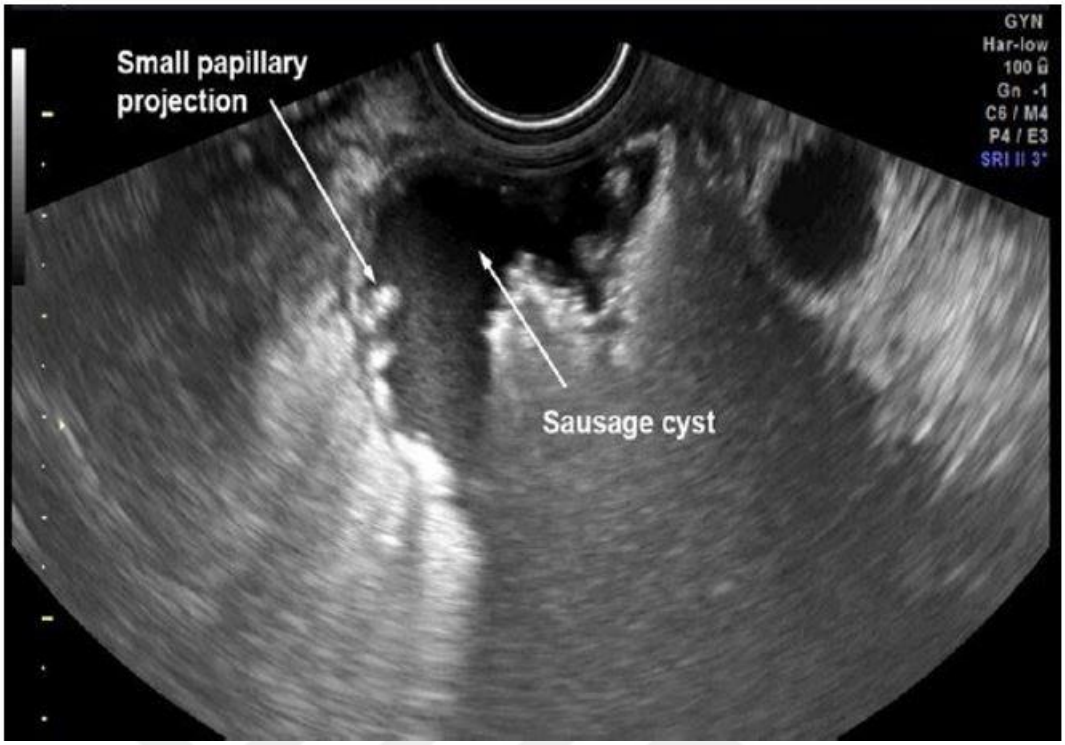
tablolarda tuba kanseri akla gelir. Bunlar küretajın negatif olduğu postmenopozal kanamalar, anormal ya da kuşkulu pap smear neticeleri, negatif smearla beraber kötü diferansiye hücrelerle glandların bulunması, (pap smear %10-36 oranında pozitif olabilir) ve olağandışı veya inatçı vajinal akıntıdır. Pelvik muayeneyle tuba kanserli olguların 1/3'üyle yarısında pelvik kitle belirlenebilir (53-55). Tuba kanseriyle epitelyal over kanserinin ayrımı organların yakınlıkları, tümör prezentasyonlarıyla histolojilerinin benzemesinden dolayı güçtür. Histopatolojik bakımdan tuba kanseri teşhisinde Sedlis tarafından (56) modifiye edilmiş olan Hu ölçütleri (57) kullanılır. Söz konusu kriterler çerçevesinde;

i) Tubayla overin ikisi de tümörle tutulmuş ise tümörün önemli bir bölümü tubada bulunmalıdır
ii) Tubal mukoza tutulmalıdır ve papiller patern ortaya konmalıdır.
iii) Tubal duvar tam olarak tutulmuşsa tubal epitelde benign ile malign bulgular arasında bir geçiş bulunmalıdır.

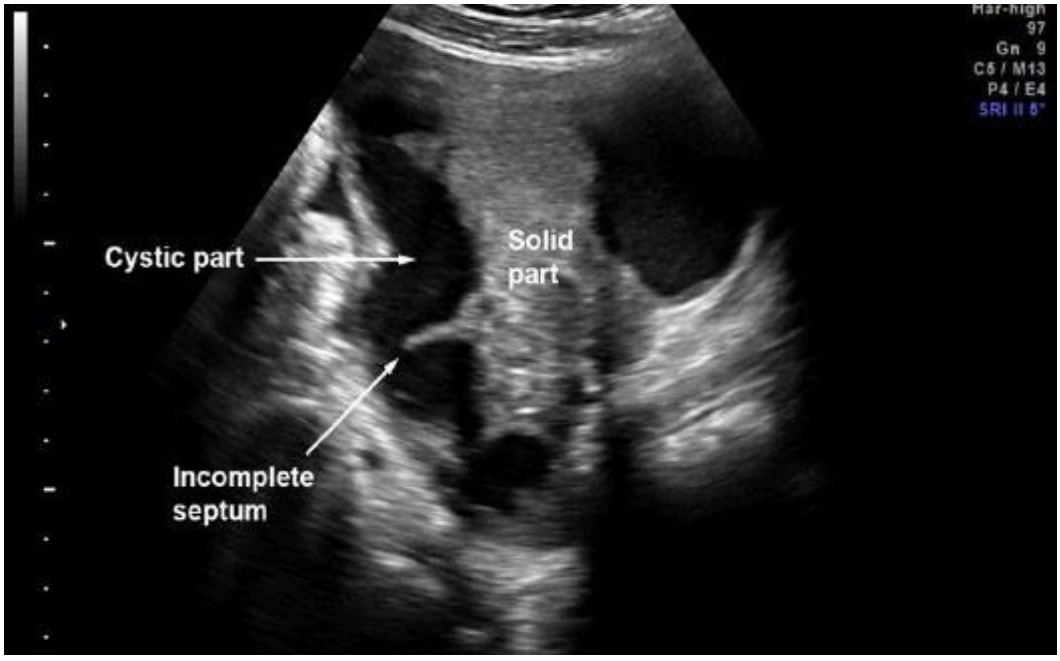
Tuba kanseri olan olguların birçoğunda tek taraflı tutulum vardır. Bilateral tubal tutulum %10-27 şeklinde bildirilmiştir (51,58,59). Over tümörüyle kıyaslandığı zaman teşhis sırasında tümörün daha lokalize durumda yani erken evrede bulunduğu ifade edilmektedir (40,52,60).

Tuba kanserine has sonografik bulgular bulunmamaktadır. Tuba-ovaryan apse, over tümörüyle ektopik hamilelik vb. patolojilere benzer. Sosis biçiminde bir kitle, mural nodüllü kistik boşluklar, adneksial bölgede çarklı dişli ve tekerlek görünümlü multiloküler kitle vb. görünümler tuba kanserinde karşılaşılabilen bulgulardandır (61,62).

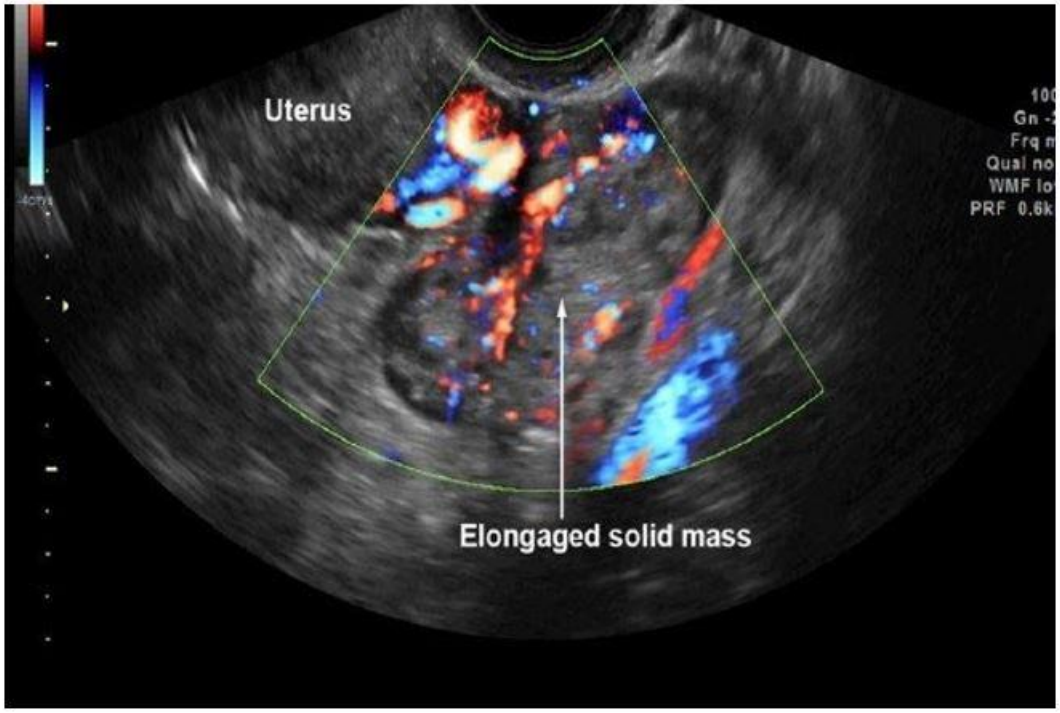
Doppler ultrasonografideyse sosis biçiminde solid ya da kistik kitle ile beraber papiller projeksiyonlarla düşük dirençli akıma sahip olan hallerde tuba kanseri akla gelir (63). Bunun yanı sıra tümördeki neovaskülarizasyonun karakterizasyonu da ilave bir bilgi sunmaktadır. 3 boyutlu ultrasonografide papiller çıkıntılar, psödösepta vb. tubal duvar düzensizlikleri, arterio-venöz şant, mikroanevrizmalarla tümöral göllenmeler vb. bulgular ile preoperatif teşhisin doğruluğu artırılabilir (64).



Şekil 4. Sosis kisti ve papiller çıkıntılar

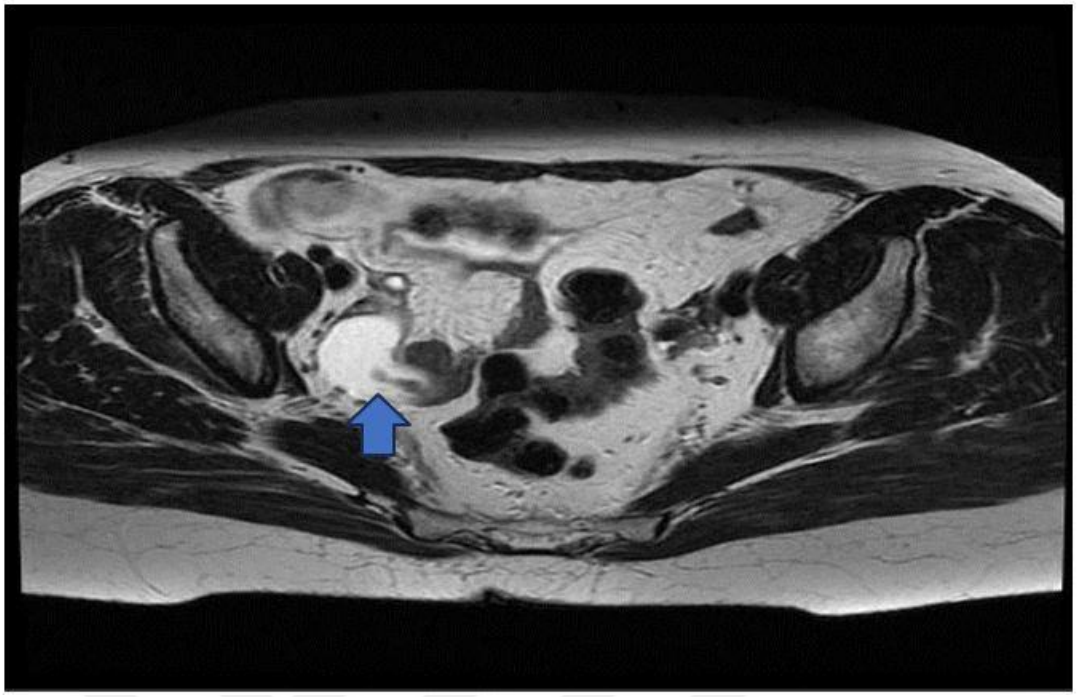


Şekil 5. Sosis kist içerisinde psödosepta



Şekil 6. Solid alan içeren sosis kisti ve vaskülarizasyon artışı

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinde tuba kanserleri solid, lobüle kitle, etrafında sıvı birikimi ve hidrosalpenks şeklinde görülebilir. (65). MRG mesaneye, vajinaya, pelvik yan duvarlara ve barsaklara lokal tümör infiltrasyonunu göstermede BT ve ultrasonografiye göre daha üstündür (52). Ayrıca persiste veya rekürren hastalığın tespitinde ya da tümörün rezektabilitesini anlamada BT, MRG veya Pozitron Emisyon Tomografi (PET)-BT gibi yöntemlere başvurulabilir.



Şekil 7. Tubal kanser MR görüntüsü

2.6.3. Histopatoloji

Tuba kanserlerinin hemen hemen %90'ı adenokarsinomdur ve bunların da birçoğunu seröz ile endometrioid tipler oluşturmaktadır. Başka histolojik tiplerse "mikst, andiferansiye, tranzisyonel, berrak hücreli ve müsinöz" tiplerdir. Bunun yanı sıra seyrek de olsa tubada sarkomlarla seks kord stromal tümörler de vardır (Tablo 5).

Teşhis snasıdna tubal kanserlerin hemen hemen %50'si kötü diferansiyedir (40). Tuba kanserlerinde gradein önemi net olarak gösterilememiştir. Kimi araştırmalarda kuvvetli bir prognostik faktörken (59), ötekilerde ilişki yoktur (55) veya zayıf bir ilişkiye rastlanmıştır (66).

Tablo 5. Tubal kanserlerinin histolojisi

Histoloji	**%**
Seröz adenokarsinoma	50-80
Endometrioid adenokarsinoma	8-50
Mikst	4-17
Undiferansiye	8-11
Clear cell	2
Transizyonel	11

2.6.4. Evreleme

Tablo 6. Tubal kanserinin FİGO evrelemesi

Evre	
I	Tümör tubalara sınırlı
Ia	Tümör bir tubaya sınırlıdır, serozal yüzeyi delmemiştir, asit yoktur
Ib	Tümör her iki tubaya sınırlıdır, serozal yüzeyi delmemiştir, asit yoktur
Ic	Tümör bir veya her iki tubaya sınırlıdır, tubal serozal yüzey üstündeki/yolu ile yayılım göstermektedir ya da asit sıvısında ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler bulunmaktadır
II	Tümör bir veya iki tubada pelvik yayılımla beraber
IIa	Uterusa ya da overlere yayılım ya da metastaz
IIb	Öteki pelvik organlara yayılım
IIc	Asit sıvısında ya da peritoneal yıkama sıvısında pozitif malign hücreler ile beraber IIB/C
III	Pelvis haricindeki peritoneal implantlarla ya da pozitif bölgesel lenf nodlarıyla beraber tümör bir veya iki tubayı tutar
IIIa	Pelvis haricinde mikroskopik peritoneal metastaz
IIIb	Pelvis haricinde makroskopik metastazlarla en büyük çapı 2 cm veya daha azdır
IIIc	En büyük çapı 2 cm'den daha büyük peritoneal metastazlar ya da bölgesel lenf nodlarında tutulum
IV	Uzak metastaz, karaciğer parankiminde metastaz, plevral effüzyon bulunuyorsa sitolojide malign hücre pozitifliği

2.7. Tuba Uterina Malign Epitelyal Tümörleri

2.7.1. Adenokarsinoma İn Situ

Adenokarsinoma in situ makroskobik şeklinde fark edilmemektedir. Normal tubal epitelin yerini malign hücrelerin almasıyla karakterize edilmektedir. Söz konusu malign hücreler nükleer atipi, belirgin nükleolusle mitotik aktivitasyon

açısından tubal karsinom hücreleri ile benzerliğe sahiptir. Epitel yassıdır ya da hafif papillerdir. Söz konusu lezyona BRCA mutasyona sahip olan ya da meme kanseri bulunan kadınlarda daha fazla rastlanır (67). Son senelerde profilaktik bilateral salpingooferektomi spesmenlerinden tamamının tam örneklenmesiyle erken aşamadaki tubal karsinomlar daha fazla tanılanmaya başlanmıştır (16). Ovaryan seröz, peritoneal ya da endometrial karsinomlu kadınlarda tubal adenokarsinoma in situ sıkça rastlanmaktadır. Tubal adenokarsinoma in situ'da dikkatleri çeken bir başka özellikse tümör hücrelerinin önemli bir kısmının güçlü diffüz nükleer p53 boyanması ortaya konmasıdır. Söz konusu özellik, morfolojik tanıda belirsizliğin bulunduğunda kullanılır (67).

2.7.2. Adenokarsinoma

Adenokarsinomlar tuba mukozası epitelinden kaynaklı malign tümörlerdir. Tubalarda primer malign tümörler sekonder tümörlere nazaran daha seyrek rastlanmaktadır. Tüpler üzerinde etkili olan tümör nereden kaynaklandığı fark etmeksizin, daha fazla rastlanılan seröz ovaryan karsinomla primer seröz tubal karsinomun histolojik bakımdan benzerliğe sahip olmasından kaynaklanan tanı konmadan evvel katı kriterler ile değerlendirilmelidir. Tümör kitlesi bütün tüpte uzanmalıdır, histolojik görünümü tubal epitel niteliklerini göstermelidir ve ovaryumla uterus normal ya da tüpten daha az tümör içermelidir. İlaveten, intakt bir mukoza bulunuyorsa benignden maligne epitel transizyonu yardım eden bir bulgudur. Söz konusu ölçütler kullanıldığı zaman tubada gerçek primer karsinomla karşılaşma sıklığı çok azdır, malign jinekolojik tümörlerin yalnıca %0,3'ünü içerir ve senelik insidans oranı 1 milyon kadında 5 şeklinde görülür (67).

2.8. Tubal Karsinogenez ve Tubal Karsinomların Prekürsör Lezyonları

Tubal karsinomlar daha seyrek görüldükleri için patogenezlerine ilişkin bilgiler çok azdır. İnsidansı nullipar kadınlarda daha fazladır, fakat hormon tedavisi alan kadınlarda insidansın arttığıyla ilgili bir delil yoktur. Yeni bulgular p53 ile BRCA tümör supresör genlerinin tubal karsinom oluşumu ile alakalı olabileceğini ortaya koymaktadır. Tubal adenokarsinomların yüzde ellisinden fazlasında değişmiş p53 vardır (68).

Yüksek grade seröz ovaryan karsinomlarda BRCA1 ile BRCA2 disfonksiyonu vb. pek çok risk etkeni vardır. Germline mutasyonlarının neticesinde meydana gelen BRCA disfonksiyonu herediter meme ile ovaryan kanser sendromunda takip edilir. Seröz ovaryan karsinomların %14,5'inde BRCA1 ile BRCA2'deki germline mutasyonlara tesadüf edilmektedir. BRCA disfonksiyonundaki öteki mekanizmalarsa somatik mutasyonlarla promotor metilasyondur. Ovaryan kanserlerin %11'inde BRCA1 promotorunun metilasyonuna rastlanır iken, yüksek grade ovaryan kanserlerin %6'sında BRCA1/BRCA2 somatik mutasyonuna tesadüf edilmektedir (68). Over kanseri, meme kanseri ya da bilinen BRCA mutasyonu bulunan yüksek riskli kadınlar üstünde yapılan bir araştırmada hastaların yüzde ellisinin fazlasında atipik morfolojik değişimler bulunan tubal epitele tesadüf edilmiştir.

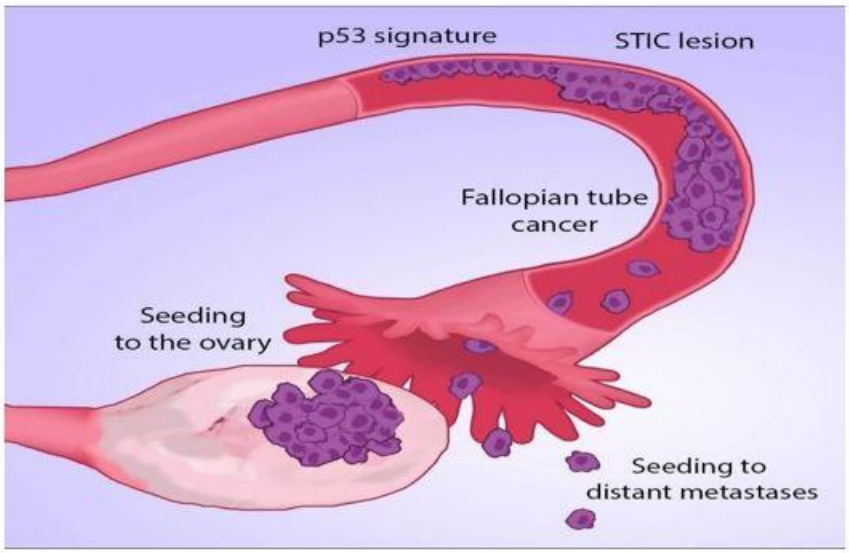
BRCA1 germline mutasyona sahip olan, profilaktik salpingo-ooforektomi geçiren ve overlerinde histolojik bakımdan karsinom negatif olan kadınlar arasında adenokarsinoma in situ'yu da içeren proliferatif ve atipik lezyonların sıklığında artışa rastlanmaktadır. Erken tubal karsinomlar BRCA mutasyonu taşıyıcılarında sıkça rastlanmaktadır. Yapılan bu araştırmada DNA sekans analizi yapılmasa da eldeki deliller p53 ile BRCA1 değişimlerin tubal karsinogenezinde işlev gördüğünü ortaya koymaktadır (67).

2.9. Ovaryan Seröz Karsinogenezde Tubal Epitelin Potansiyel Rolü

Ovaryan seröz karsinomun over yüzey epiteli ya da ovaryan epitelyal inklüzyonlarının yol açtığı düşünülmekteyken son senelerde, ovaryan ya da peritoneal karsinomların patogenezinde tubanın da işlevinin bulunduğu düşünülür. Bu fikri destekleyen araştırmaların neticeleri şöyledir:

1. Tubalar, potansiyel bakımdan kanseri agreve eden hormonlar şeklinde fonksiyon gören östrojen, progesteron ile gonadotropinler vb. hormonların reseptörlerine sahiptir.
2. Tubaların fimbrial son kısımları, ovaryan yüzeyle yakın ilişkide olduğu için ovaryan epitelyal inklüzyonların oluşmasına katkı verir. (Şekil 7)
3. Histerektomi ile salpenjektomi ovaryan kanser risklerini azaltır.

4. Yumurtlayan kadınların ovaryan kanser insidansı fazladır ve kanserli olanlar oviduktlarında yüksek sıklığa sahip preinvaziv hastalıklar gösterir.
5. Ovaryan ya da peritoneal kanserle BRCA mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlarda, p53 yüksek ekspresyonu ortaya koyan adenokarsinomları da içeren tubal intraepitelyal neoplastik değişimin yüksek insidansı vardır.
6. Normal tuba epiteliyle ovaryan seröz karsinomda kimi ekspresyon profilleri benzerliğe sahiptir (67).



Şekil 8. STIC lezyonu ve tuba epitelinden dökülme teorisi

2.10. Kanser ve Etnik Köken

Değişik ırklarla toplumlar arasında kansere rastlanma sıklığının farklılaşması, kanserin oluşmasında çevresel faktörün etkisinin bulunduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Kanser olguları, çevre ve toplum alışkanlıkları (beslenme, diyet, atmosfer kirleticileri), yaş gibi etmenlerle dünyanın çeşitli yerlerinde farklılık göstermektedir. Örneğin; mide kanseri Japonlarda, Amerikalılardan 6 kat fazladır. Yine ABD'de over kanserleri 3 kat, prostat kanseriyse 8 kat daha fazladır. Güney Afrika'da kanser oranı düşükken ABD'deki siyahilerde beyazlara nazaran çoktur. Bu da biyolojik etkenlerden ziyade çevresel ve toplumsal etkenlerin etkilerine bağlanır. Penis kanserinin Müslümanlarla Musevilerde çok az görülmesinin nedeninin, sünnetle penisi kaplayan derinin altındaki kanser yapıcı yağ tabakasının alınması

olduğu düşünülür. Çalışmamızda da seröz over kanserinin etnik kökene göre gösterdiği moleküler farklılıkları karşılaştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada; 2017 ile 2022 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde opere olup seröz over karsinomu tanısı almış 20 Türk 20 Suriyeli hasta preparatları üzerinde çalışılması planlanmıştır. Ancak yaşadığımız Kahramanmaraş merkezli 6 Şubat deprem felaketi nedeniyle hastanemizin patoloji arşivi hasar görmüş olup hasta preparatları kullanılamaz hale gelmiştir. Bu nedenle çalışmada Adana Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda opere olan 40 Türk 10 Suriyeli hasta preparatı kullanılmıştır.

Adana Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan çalışmanın etik yönden bir sakınca taşımadığını belirten onay raporu alınmıştır (Ek-1). 2018 ile 2022 yılları arasında Adana Şehir Hastanesi'nde tümör nedenli yapılmış total abdominal histerektomi, unilateral veya bilateral salpingo-ooforektomi ve omentektomi sonrasında elde edilen dokularda seröz over karsinomu tanısı alan olgularda immünohistokimyasal yöntem kullanılarak p53, PCR yöntemi kullanılarak da BRCA1 çalışılmıştır.

3.1. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Elli adet formaline fikse parafine gömülü dokudan 4 mikronluk kesitler alındı ve dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı ve makineye yerleştirilerek p53 antikorları için boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preperatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. İmmün boyanın dağılımını değerlendirmek için vakalar, O'Neill ve ark. tarafından tasarlanan bir puanlama sistemine göre yarı niceliksel olarak puanlandı (69,70).

Kısaca, negatif veya ara sıra pozitif hücreler için sıfir puana sahip pozitif hücrelerin yüzdesine ve %75'ten fazla hücre pozitif olduğunda maksimum puan 5'e dayalı olarak 0-5 arasında bir puan atandı. Tüm pozitif vakalarda immün boyanın yoğunluğu en güçlü pozitiflik alanlarında değerlendirildi. Zayıf, orta veya güçlü

boyama modeline göre öznel olarak 1-3 arasında bir puan verildi. Tüm histopatolojik incelemeler Leica marka ışık mikroskobu ve görüntü analiz sistemi kullanılarak yapıldı.

3.2. PCR Yöntemi

3.2.1. Ribonükleik Asid (RNA) İzolasyonu

BRCA1 PCR çalışılması amacıyla 40 Türk 10 Suriyeli hastanın total histerektomiyle alınan tuba preparatlarından doku örnekleri alındı. Her 50-100 mg doku 1 ml reaktif ile homojenize edildi. Nükleoprotein komplekslerinin ayrışmasının tamamlanması için homojenize örnek 15-30 derecede 5 dakika boyunca inkübe edildi. Her 1 ml reaktif için 0,2 ml kloroform, homojenize solüsyon üzerine ilave edildi. Örnek tüplerinin kapakları güvenli bir biçimde kapatıldı. Tüpler 15 saniye boyunca güçlü bir biçimde çalkalandı ve 2-3 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Örnekler 12000 rpm'de 4 derecede 5-10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj işlemini takiben karışım en altta sarı fenol kloroform fazı, ortada interfaz ve en üstte renksiz sulu faz olacak şekilde üç faza ayrıldı. RNA sadece sulu fazda bulunmaktadır. Sulu fazı homojenizasyon aşamasında kullanılan reaktifin yaklaşık %60'ı oluşturmaktadır.

Sulu faz yeni temiz bir tüpe aktarıldı ve RNA çöktürülmesi için izopropil alkol ile karıştırıldı. İlk homojenizasyonda kullanılan her 1 ml reaktif için 0,5 ml izopropil alkol kullanıldı. Tüp birkaç kez çevrilerek karıştırıldı. Örnek 15-30 derecede 10 dakika inkübe edildi ve ardından 12000 rpm'de 4 derecede 5-10 dakika santrifüj edildi. Genellikle santrifüjden önce gözükmeyen RNA çökeltisi tüpün alt ve yan kısımlarında jelimsi bir pelet oluşturdu. Süpernatant atıldı, 1 ml etanol [ribonükleaz (Rnaz) bulundurmayan su içerisinde] eklendi, çökelti karıştırılmadan, yavaş bir biçimde birkaç defa tüp alt üst edilerek yıkama işlemi yapıldı. 12000 rpm'de 4 derecede 2 dakika santrifüj edildi ve etanol atıldı. Bu aşama bir kez daha tekrar edildi.

Prosedürün sonunda, kısa bir süre RNA peleti kurutuldu (hava veya vakum kurutma yöntemi ile). RNaz bulundurmayan su veya %0,5 sodyum dodesil sülfat (SDS) solüsyonu içerisinde birkaç defa pipetaj yapılarak ardından 55-60 derecede

inkübe edilerek RNA çözünmüş hale getirildi. RNA %100 formamid (deiyonize) içerisinde de çözünür hale getirildi ve -70 derecede muhafaza edildi.

3.2.2. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi

Komplementer DNA (cDNA) mikro ribonükleik asid (mRNA) molekülünün çift zincirli DNA versiyonudur. RNA'nın yapısal olarak DNA'dan daha kararsız olması nedeniyle cDNA ile çalışmak daha kolaydır. mRNA kalıp olarak kullanılarak reverse transkriptaz ile cDNA sentezlenir. 1 µl OneScript® Plus RTase ile 1 ng RNA karıştırıldı. 50-55°C'de 15 dakika inkübe ederek cDNA sentezi gerçekleştirildi.

3.2.3. Kantitatif (Quantitative) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) Döngüsü

Kantitatif (quantitative) polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) hücrelerdeki veya dokulardaki mRNA'yı ölçmek için reverse transkripsiyon ile birleştirilir. 4 µl HOT FIREPol® SolisGreen® qPCR Mix (5x) ile DNA şablonu birleştiridi.

Polimerazı aktive etmek için qPCR döngüsünün başlangıcında 95ºC'de 10 dakikalık bir inkübasyon adımı eklendi. Sıcaklık gradyanı tablodaki gibi uygulandı.

Tablo 7. qPCR döngüsü aşamaları

Döngü Aralıkları	**Sıcaklık**	**Zaman Döngüsü**
Başlangıç aktivasyonu	95ºC	10 dk
Denaturasyon	95ºC	10 s
Annealing (tav alma)	60-65ºC	20 s
Extension (ek süre)	72ºC	20 s

3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi

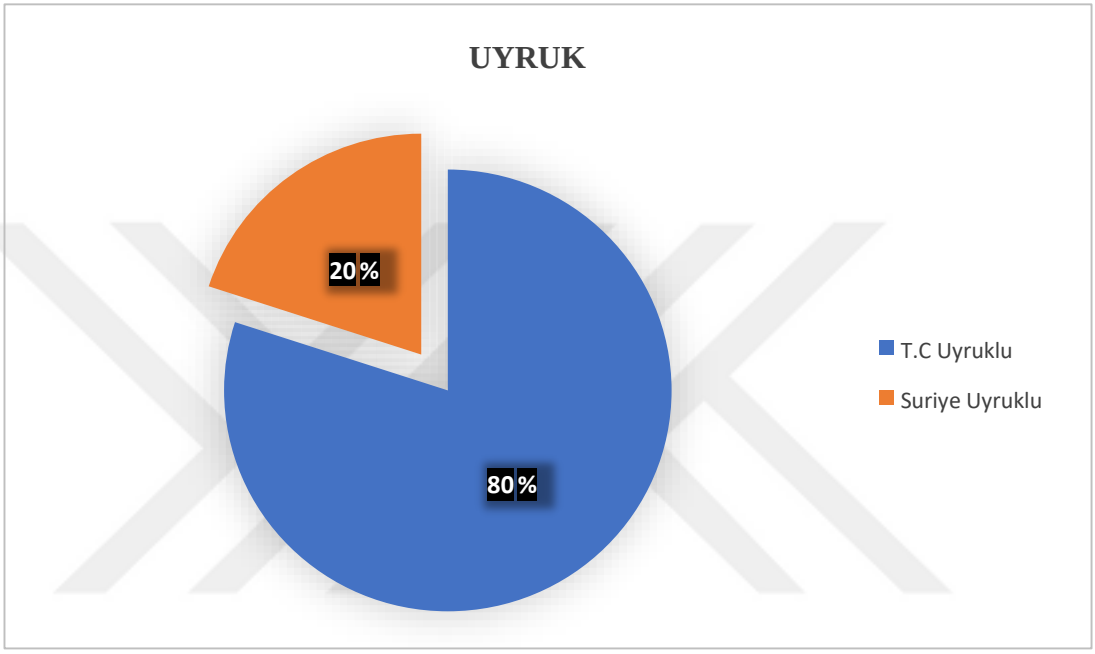
Uyruk, p53, BRCA1 gibi demografik ve klinik bilgilerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Bireylerin uyruk durumuna göre P53, BRCA1 durumlarının karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve Fisher Exact test istatistiği verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk,

NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıdı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

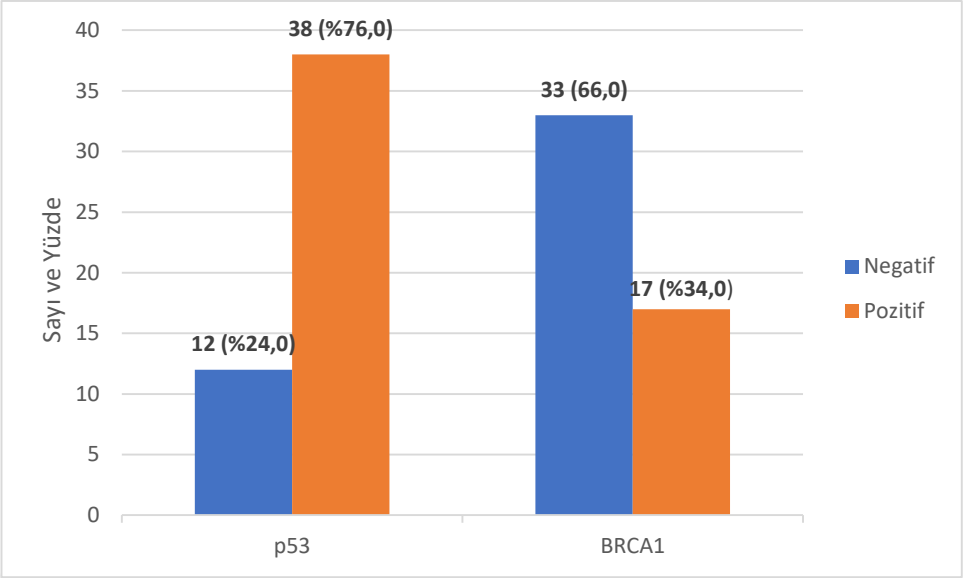
Araştırmaya katılan kişilerin %80,0'i (n=40) T.C uyruklu, %20,0'si (n=10) Suriye uyrukludur. Bireylerin %76,0'sının (n=38) P53'ü pozitif, %24,0'nün (n=12) negatiftir. Ayrıca bireylerin %34,0'nün (n=17) BRCA1'i pozitif, %66,0'sının (n=33) negatif olduğu belirlenmiştir (Tablo 8).



Şekil 9. Uyruk dağılımı

Tablo 8. Demografik ve klinik özellikler

Uyruk	**n (%)**
T.C Uyruklu	40 (80,0)
Suriye Uyruklu	10 (20,0)
p53	
Negatif	12 (24,0)
Pozitif	38 (76,0)
BRCA1	
Negatif	33 (66,0)
Pozitif	17 (34,0)



Şekil 10. P53 ve BRCA1 dağılımı

T.C uyruklu bireylerin %77,5'inde (n=31) p53 pozitif, %22,5'inde (n=9) negatif, Suriye uyruklu bireylerin %70,0'inde (n=7) p53 pozitif, %30,0'unda (n=3) negatiftir. Bireylerin uyruklarına göre p53 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (p=0,686) (Tablo 9).

Tablo 9. Bireylerin uyruklarına göre p53 durumlarının karşılaştırılması

		T.C Uyruklu (n=40)	**Suriye Uyruklu (n=10)**	**p***
		n (%)	**n (%)**	
p53	Negatif	9 (22,5)	3 (30,0)	0,686
	Pozitif	31 (77,5)	7 (70,0)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

T.C uyruklu bireylerin %27,5'inde (n=11) BRCA1 pozitif, %72,5'inde (n=29) negatif iken, Suriye uyruklu bireylerin %60,0'ında (n=6) BRCA1 pozitif, %40,0'ında (n=4) negatiftir. Bireylerin uyruklarına göre BRCA1 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (p=0,070) (Tablo 10).

Tablo 10. Bireylerin uyruklarına göre BRCA1 durumlarının karşılaştırılması

		T.C Uyruklu (n=40)	**Suriye Uyruklu (n=10)**	**p***
		n (%)	**n (%)**	
BRCA1	Negatif	29 (72,5)	4 (40,0)	0,070
	Pozitif	11 (27,5)	6 (60,0)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

p53'ü negatif olan bireylerin %83,3'ünde (n=10) BRCA1 pozitif, %16,7'sinde (n=2) negatif iken, p53'ü pozitif olan bireylerin %18,4'ünde (n=7) BRCA1 pozitif, %81,6'sında (n=31) negatiftir. Bireylerin p53 durumuna göre BRCA1 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır (p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. Bireylerin p53 durumlarına göre BRCA1 durumlarının karşılaştırılması

		p53 Negatif (n=12)	**p53 Pozitif (n=38)**	**p***
		n (%)	**n (%)**	
BRCA1	Negatif	2 (16,7)	31 (81,6)	**<0,001**
	Pozitif	10 (83,3)	7 (18,4)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

T.C uyruklu p53'ü negatif olan bireylerin %77,8'inde (n=7) BRCA1 pozitif, %22,2'sinde (n=2) negatif iken, p53'ü pozitif olan bireylerin %12,9'unda (n=4) BRCA1 pozitif, %87,1'inde (n=27) negatiftir. T.C uyruklu bireylerin p53 durumuna göre BRCA1 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır (p=0,001) (Tablo 12).

Suriye uyruklu p53'ü negatif olan bireylerin tamamında (n=3) BRCA1 pozitif iken, p53'ü pozitif olan bireylerin %42,9'unda (n=3) BRCA1 pozitif, %57,1'inde (n=4) negatiftir. Suriye uyruklu bireylerin p53 durumuna göre BRCA1 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (p=0,200) (Tablo 12).

Tablo 12. Bireylerin uyruk ve p53 durumlarına göre BRCA1 durumlarının karşılaştırılması

		p53 Negatif n (%)	**p53 Pozitif n (%)**	**p***
T.C uyruklu	BRCA1 Negatif	2 (22,2)	27 (87,1)	**0,001**
	BRCA1 Pozitif	7 (77,8)	4 (12,9)	
Suriye uyruklu	BRCA1 Negatif	0 (0,0)	4 (57,1)	0,200
	BRCA1 Pozitif	3 (100,0)	3 (42,9)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Seröz over karsinomları over kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır ve kesin orijinleri şu anda da bilinmezliğini muhafaza etmektedir. Orijinin uzun senelerdir over yüzey epiteli olduğu düşünülmüştür fakat son senelerde tubaların orijin olabilme ihtimali araştırılmaktadır. Söz konusu ihtimaller ovaryan kanserin patogenezisiyle etyolojisinin araştırılmasına öncülük etmiştir (2,15,71,72). Seröz tubal karsinomlara ilişkin az sayıda araştırma bulunmakla beraber bütün jinekolojik kanserler içinde %0,3 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (7). Kimi küçük boyutlu primer seröz tubal karsinom olgularda tümöral hücrelerin over ve peritona dökülerek buralarda büyük kitleler oluşturup, tubal orijini maskelediği düşünülmektedir (23). Çalışmamızda total histerektomi sonrası seröz over karsinomu tanısı alan hastaların 20'si Türk 6'sı Suriyeli olmak üzere 26'sında tubal tutulum izlendi. Primer tubal kansere sadece bir Türk hastada rastlandı. Ayrıntılı tubal inceleme ile hastalığın tanısı over karsinomu iken tuba kanseri olduğu ortaya kondu.

Medeiros ve ark.'nın yapmış olduğu bir araştırmada, BRCA mutasyonu pozitif hastalara tatbik edilen profilaktik bilateral salpingo-ooforektomiden sonra tubalarda SEE-FIM protokolüyle fimbrial seröz karsinomun bulunması değerlendirilmiştir. BRCA pozitif 13 hasta arasında fimbrianın tümünün incelenmediği yöntemden sonra 4 vakada tubal karsinom, fimbriaların tümünün incelenmesinin neticesindeyse bir beşinci olgu daha belirlenmiştir. Söz konusu olguların 3'ünde seröz tubal karsinom fimbria kısmında, bir olguda proksimal tuba ve fimbriada, bir olgudaysa ampulla bölgesinde lokalize olarak izlenmiştir (21). Dolayısıyla gerçekleştirilen çalışmalarda standart bilgilere ulaşmak çok zordur. Günümüze dek gerçekleştirilen araştırmalar özetlendiği zaman erken tubal karsinomların sıklığının %1-2 dek olduğu belirtilebilir (73,74). Fakat BRCA pozitif hastalarda yapılan farklı bir araştırmada tubal malignensilerin sıklığının %10 olduğu ifade edilmektedir (75). Çalışmamızda bireylerin %34,0'nün (n=17) BRCA1'i pozitif, %66,0'sının (n=33) negatif olduğu belirlenmiştir. T.C uyruklu bireylerin %27,5'inde (n=11) BRCA1 pozitif, %72,5'inde (n=29) negatif iken, Suriye uyruklu bireylerin %60,0'ında (n=6) BRCA1 pozitif, %40,0'ında (n=4) negatiftir. Tuba

kanseri saptanan hastada BRCA1 negatif izlenmiştir. Bireylerin uyruklarına göre BRCA1 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Reitsma ve ark.'nın 2013 yılında gerçekleştirdiği bir araştırmada, BRCA negatif hastalarla BRCA mutasyonu taşıyanlarda risk azaltan salpingo-ooforektomi (RRSO) spesmenlerindeki prekürsör lezyonların mevcudiyeti, lokasyonlarla prevalansı üzerinde durulmuştur. BRCA taşıyıcıları arasında RRSO materyallerinde okült kanser prevalansı çok düşüktür ve %1,3 şeklinde saptanmıştır (3). Daha evvel yapılan araştırmalar incelendiği zaman, söz konusu oran çalışmada kullanılan olgu sayıları çerçevesinde değişmektedir (%2-12) (75-77). Bunun yanı sıra BRCA taşıyıcıları arasında %1 civarında STIC görülmüştür. Bunların ikisi BRCA2 taşıyıcısıyken, birisi BRCA1 taşıyıcısı şeklinde saptanmıştır (3). Önceki yıllarda yapılan başka araştırmalar incelendiğinde, BRCA taşıyıcılarında profilaktik olarak overlerle tubaların çıkarıldığı hastalarda STIC görülme sıklığı %3-12 arasındadır ve STIC odakları bilhassa fimbrialı son kısımda sıkça görülmektedir (76,78-80).

BRCA mutasyonunda tubal karsinomların da görülme sıklığı artmaktadır. Ancak Kindelberger ve ark. aile öyküsü olmayan veya BRCA mutasyonu taşımayan HGSC'lerin önemli bir bölümünde tubal intraepitelyal karsinomun tuba, over veya peritoneal kökenli karsinomlara eşlik ettiğini belgelemişlerdir (23).

p53'ün over kanserindeki rolü hala tartışmalıdır. Birkaç çalışma, immünohistokimya ile tespit edilen mutant p53 ekspresyonunu over kanserinde sağkalım için olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlamıştır (81-85). Diğer yandan mutant p53 ekspresyonunun epitelyal over kanserinde prognostik değeri olmadığını öne süren bir dizi çalışma da vardır (86-89). STIC olgularının neredeyse tamamında p53 mutasyonu vardır (23,90). STIC ve over karsinomlu olgularda p53 mutasyonu tümörün primer orijininin belirlenmesinde yardımcıdır. Ancak bazen tubada bulunan p53 mutasyonuna overlerde rastlanmamaktadır.

Missense (yanlış anlamlı) mutasyonlar, seröz karsinomda en yaygın bulunan mutasyon tipidir; değiştirilmiş proteinin stabilitesini arttırır ve immünohistokimya ile tespit edilen nükleer birikime yol açar. Bununla birlikte, ekleme, silme veya erken durdurma kodonu gibi p53 mutasyonları, p53 üretiminin durmasına yol açarsa immünohistokimya negatif olacaktır (91).

Lee ve ark. inceledikleri 12 tubal intraepitelyal karsinom vakasının 12'sinde p53 mutasyonlarını izlemişlerdir. Bunların tümü p53'ün aşırı ekspresyonu ile tanımlanmıştır. HGSC'ler sıklıkla p53'ü aşırı eksprese eder ve kalıtsal ile sporadik seröz kanserler arasında p53 boyama sıklığı açısından bir fark yoktur (92,93). Ayrıca Crum ve ark. düşük kanser riskli kontrol hastalarında ve yüksek kanser riskli BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında tubal p53 imzalarının benzer sıklıkta ortaya çıktığını göstermiştir. O halde tüm seröz kanser öncüllerinin mutlaka p53'ü aşırı eksprese etmesi beklenemez. Bu nedenle, tubal intraepitelyal karsinom tanısı koymak için immünohistokimya ile pozitif p53 boyamasının gerekli olmadığına dikkat etmek önemlidir.

Çalışmamızda bireylerin %76,0'sının (n=38) p53'ü pozitif, %24,0'nün (n=12) negatiftir. T.C uyruklu bireylerin %77,5'inde (n=31) p53 pozitif, %22,5'inde (n=9) negatif, Suriye uyruklu bireylerin %70,0'inde (n=7) p53 pozitif, %30,0'unda (n=3) negatiftir. Tubal karsinom saptanan hastanın p53'ü pozitif izlenmiştir. Bireylerin uyruklarına göre p53 durumu açısından istatistiki bakımdan anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Yüksek dereceli seröz karsinomların endosalpingiosis olarak bilinen ektopik tubal tip epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir ancak endosalpingiosisin kökeni tam olarak anlaşılamamıştır. Tubal fimbriaların overlere yakınlığı, ovulasyon sırasında over yüzeyinde meydana gelen bozulmaların, ayrılmış tubal epitelin overe yerleşmesine ve tüp tipi bezler ve kistler oluşturmasına izin yol açabileceği teorisine yol açmıştır. Alternatif bir model, Müllerian yol dışındaki ektopik bölgelerde bulunan hücrelerin, kök hücre kapasitesini koruduğunu ve tubal tip epitele sahip bezler oluşturabildiğini öne sürüyor.

Wang ve ark. (94) oviduktal epitel hücrelerinin kaderini izlemek için, geçici tamoksifen tedavisinin ardından OVGP1-pozitif dokularda bir eYFP raportör proteini eksprese eden çift transgenik Ovgp1-iCreER ^{T2}; R26R $^{LSL\text{-}eYFP}$ farelerini kullandılar. Yetişkin farelerden oluşan gruplara, over kanalı epitelinde eYFP ekspresyonunu aktive etmek için tamoksifen verildi ve overler, tamoksifen sonrası 2 gün ila 12 ay arasında değişen zaman aralıklarında incelendi. Süperovülasyonun endosalpingiosis edinimini arttırıp artırmayacağını test etmek için, tamoksifen ile

tedavi edilen farelerden oluşan ek gruplara beş siklusa kadar süperovülasyon uygulandı ve yumurtalıklar tamoksifen'den 1, 6 ve 12 ay sonra incelendi. Endosalpingiosis'i tanımlamak için yumurtalıklar bütünüyle kesildi. Endosalpingiosis lezyonlarını incelemek için PAX8, tubulin, OVGP1 ve eYFP için immünohistokimyasal boyama kullanıldı.

Tamoksifen ile tedavi edilen yetişkin farelerin %14,2'sinde overde endosalpingiosis tanımlandı. Endosalpingiotik inklüzyon bezleri ve kistler, salgılayıcı ve siliyer hücrelerle kaplıydı ve PAX8, tubulin, OVGP1 ve eYFP'yi eksprese etti. Ne yaş ne de süperovulasyon endosalpingiosiste anlamlı bir artışla ilişkili değildi. Ergenlik öncesi farelerin overlerinde de ara sıra endosalpingiosis mevcuttu. Bulgular, farede over endosalpingiosisinin muhtemelen tüp epitelinin ayrılması ve implantasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmadığını ve diğer mekanizmalarla ilgili olabileceği sonucunu ortaya koydu.

Distal fallop tüpü, metastatik tümörlerle aynı TP53 mutasyonlarını paylaşan STIC'lere sahip birçok over HGSC'nin menşe bölgesidir. TP53 mutasyonu pozitif erken seröz proliferasyonlar (ESP), p53 imzalarını ve seröz tubal intraepitelyal lezyonları içeren bir spektrum içerir ve malign olarak kabul edilmez; ancak erken seröz proliferasyonlar genellikle metastatik HGSC'li kadınların fallop tüplerinde bulunan tek anormalliktir.

Soong ve ark. (95) izole erken seröz proliferasyonlar ile eş zamanlı metastatik HGSC'ler arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, endosalpinkste birlikte mevcut bir STIC/HGSC bulunmayan 32 HGSC'den alınan fallop tüplerini kapsamlı bir şekilde kesitlere ayrıp inceledi. Endosalpinkste STIC/HGSC veya ESP'nin varlığı belgelendi ve ESP'ler, eş zamanlı HGSC ve kontrol epiteli içeren dokulardan alınan DNA, kopya DNA örneklerinde ortalama kapsama okuması >4000 olan hedeflenen amplikon bazlı sıralamayla TP53 mutasyonları açısından sorgulandı. Seri kesitler, 32 hastanın 3'ünde (%9,3) daha önce tanınmayan bir STIC/HGSC'yi ve 13'ünde (%40,6) ESP'leri ortaya çıkardı. On iki tanesi TP53 mutasyonu içeriyordu. Dokuz (%75) eş zamanlı HGSC'lerle aynı TP53 mutasyonlarını paylaştı; dördü yüksek (≥ %5) ve beşi düşük (<%5) alel frekansındaydı. Tüm kontrol epitelleri TP53 mutasyonu negatifti.

Çalışma distal tüpteki ESP'ler ile bazı metastatik HGSC'ler arasındaki soy kimliğini, paylaşılan bölgeye özgü TP53 mutasyonu yoluyla göstermiştir. Bu, bir ESP'nin eninde sonunda 'öncü kaçışı' yoluyla metastatik seröz kanserle sonuçlanabileceği ve birlikte var olan STIC'ler olmadan kanserlerin görünürdeki ani başlangıcını açıklayabileceği yeni bir seröz karsinojenik diziyi desteklemektedir. Seröz kanser gelişimi için bu paradigma, fallop tüpündeki çoklu öncü türlerinin, bu ölümcül malignitenin evrimi, patolojik sınıflandırması ve önlenmesi için sonuçlarıyla birlikte seröz kanser gelişimine katkıda bulunma olasılığının altını çizmektedir.

SEE-FIM protokolü ile tubal epitel alanının histolojik olarak incelenmesi, küçük lezyonların daha fazla tespit edilmesine yol açabilir. Bu nedenle benign ve malign kaynalı salpingo-ooforektomi materyallerinde tubaların tümünün örneklenmesinin mantıklı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca immünohistokimyanın tubal öncü lezyonları vurgulamada çok yararlı olmasına rağmen negatif bir p53 boyasının veya BRCA1'in tubal intraepitelyal karsinom tanısını dışlamadığına inanıyoruz. Bu sonuçların daha çok ve daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kırk Türk 10 Suriyeli seröz over kanseri tanısı almış hastayla yapılan çalışmamızda hasta uyruğu ile p53 veya BRCA1 durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Aynı zamanda hasta uyruğu ile primer tuba kanser görülme oranının ilişkili olmadığı izlendi. Daha geniş hasta kitleleriyle yapılacak çalışmalarla daha çok primer tuba kanseri olgusu saptanabilir. Farklı toplumlarda farklı uyruğa sahip hastalarla yapılacak çalışmalarla da tubal kanserin hangi etnik kökende daha yaygın görülüp görülmediği ortaya konabilir.

Çalışmamızda seröz yumurtalık karsinomunun kökenini belirlemede p53 ve BRCA1 pozitifliği veya negatifliği spesifik bulunmadı. Tuba, endometrium ve meme kanserinde de görülen pozitiflikleri nedeniyle bu tümör proteinlerinin dışında tubal kansere spesifik bir tümör protein veya biyomarker üzerinde çalışılabilir.

Seröz over kanserinin gerçek orijinlerini belirlemek amacıyla hala çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan ayrıntılı çalışmalarda seröz over kanseri tanısı alan bazı olguların aslında tuba kanseri olduğu ortaya konmuştur. Tubaların ayrıntılı incelenmesi, immünohistokimya veya PCR tekniğinin kullanılması ile tanılar daha doğru konabilmektedir ancak p53 ve BRCA1 pozitifliği veya negatifliğinin kanser orijinini belirlemede spesifitesi yoktur. Görüntüleme yöntemleriyle izlenen adneksiyel kitlenin orijini genellikle net değerlendirilememektedir. Bu tümörlerin tam olarak nerede başladığının belirlenmesi, overlere ek olarak distal fallop tüpüne odaklanan gelişmiş tanısal görüntüleme yöntemleri gibi erken teşhis stratejilerini etkileyecektir. Serviks kanseri taramasında kullanılan Pap smear gibi, over kitlesi veya HGSC şüphesi olan yüksek riskli hastaların fallop tüpü veya fimbriyalarından özel bir aparatla sitoloji veya biyopsi alınması gibi bir tarama testi oluşturulabilir. Bu sayede tuba kanserinde erken tanı konarak fertilite istemi olan hastalara over rezervini koruyarak salpenjektomi yapılabilir ve ileriki dönemde IVF planlanabilir. Etnik köken faktörünün ortaya konması açısından daha geniş kitlelerde çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.

2. Roh MH, Kindelberger D, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? Am J Surg Pathol. 2009;33(3):376-383.

3. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk J, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. European journal of cancer. 2013;49(1):132-141.

4. Mahe E, Tang S, Deb P, Sur M, Lytwyn A, Daya D. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the"sectioning and extensively examining the FIMbriated end" (SEE-FIM) protocol? Int J Gynecol Pathol. 2013;32(4):353-357.

5. Jarboe EA, Folkins AK, Drapkin R, Ince TA, Agoston ES, Crum CP. Tubal and ovarian pathways to pelvic epithelial cancer: a pathological perspective. Histopathology. 2008;53(2):127-138.

6. Kurman R, Shih M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. Human Pathology. 2011;42(7):918–931.

7. Hellstrom AC, Auer G, Silfversward C, Pettersson F. Prognostic factors in malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube. Int J Gynecol Cancer. 1996; 6:467-72.

8. Rabczynski JK, Kochman AT. Primary cancer of the fallopian tube with transitional differentiation. Clinical and pathological assessment of 6 cases. Neoplasma. 1999;46;128-31.

9. Lynch HT, Watson P, Bewtra C, Conway TA, Hippee CR, Kaur P, et al. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. Cancer. 1991;67(5):1460-1466.

10. Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. Oncology. 1998;12:399-406.

11. Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. Cancer of the ovary, in Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles & Practice of Oncology, ed 4. Philadelphia, JP Lippincott Co. 1993:1226-1263.

12. Ozols RF. Ovarian cancer, part II: Treatment. Curr Probl Cancer. 1992;16:61-126.

13. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. Int J Epidemiol. 1989;18:538-545.

14. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. J Pathol. 2001;195(4):451-456.

15. Kurman RJ, Shih IM. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. Shifting the Paradigm. Human Pathology. 2011;42(7):918-931.

16. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York: Churchill Livingstone Elseiver: 2011.

17. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):433-443.

18. Marquez RT, Baggerl KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. Clin Cancer Res. 2005;11(17):6116-6126.

19. Sehdev A, Kurman RJ, Kuhn E, Shih IM. Serous tubal intraepithelial carcinoma upregulates markers associated with highgrade serous carcinomas including Rsf-1 (HBXAP), cyclin E and fatty acid synthase. Mod Pathol. 2010;23(6):844.

20. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IM. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. Am J Surg Pathol. 2010;34(6):829-836.

21. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol. 2006;30(2):230-236.

22. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? Am J Surg Pathol. 2010;34(10):1407-1416.

23. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007;31(2):161-169.

24. Palazzo JP. Overexpression of p21WAF1/CIP1 and MDM2 characterizes serous borderline ovarian tumors. Hum Pathol. 2000;31:698-704.

25. Chang F. Implications of the p53 tumorsuppressor gene in clinical oncology. J Clin Oncol. 1995;13:1009–22.

26. Veloso M, Wrba F, Kaserer K, Heinze G, Magalhães A, Herbst F, et al. p53 gene status and expression of p53, mdm2, and p21Waf1/Cip1 proteins in colorectal cancer. Virchows Archiv. 2000;437:241-247.

27. Marx D, Meden H, Ziemek T, Lenthe T, Kuhn W, Schauer A. Expression of the p53 tumour suppressor gene as a prognostic marker in platinum-treated patients with ovarian cancer. European Journal of Cancer. 1998;34(6):845-850.

28. Santos AM, Sousa H, Pinto D, Portela C, Pereira D, Catarino R, et al. Linking TP53 codon 72 and P21 nt590 genotypes to the development of cervical and ovarian cancer. European Journal of Cancer. 2006;42(7):958-963.

29. Plisiecka-Hałasa J, Karpińska G, Szymańska T, Ziółkowska I, Mądry R, Timorek A, et al. P21WAF1, P27KIP1, TP53 and C-MYC analysis in 204 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimens. Annals of oncology. 2003;14(7):1078-1085.

30. Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. Oncogene. 2003;22(37):5784-91.

31. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, McLellan MD, Leiserson MD, Wendl MC, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun. 2014;5:3156.

32. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852-61.

33. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL, Committee SGOCP. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol. 2015;136(1):3-7.

34. Baldeep Wirk, MD. The Role of Ovarian Ablation in the Management of Breast Cancer.The Breast Journal. 2005;11:416-424.

35. David G, Mutch M, Sheri A, Babb MS, Philip J, Di Saia MD. Genes and Cancer: Genetic Counseling and Clinical Management. In: Mutch PJDWTCRSMSMDG, editor. Clinical Gynecologic Oncology. Ninth Edition ed: Elsevier; 2018.

36. Zhihui Feng, Lisa Kachnic, Junran Zhang. DNA Damage Induces p53-dependent BRCA1 Nuclear Eksport. J.Biol.Chem. 2004;279:28574-28584.

37. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature genetics. 1996;12(3):333-337.

38. Baekelandt M, Jorunn Nesbakken A, Kristensen GB, Tropé CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube: clinicopathologic study of 151 patients treated at the Norwegian Radium Hospital. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;89(10):2076-2084.

39. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953–97. Int J Cancer. 2003;104:643–5.

40. Stewart SL, Wike JMb, Foster SL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. Gynecologic Oncology. 2007;107:392–397.

41. ClaytonNL, Jaaback KS,Hirschowitz L. Primary fallopian tube carcinoma—the experience of a UK cancer centre and a review of the literature. J Obstet Gynaecol. 2005;25(7):694–702.

42. Woolas R, Jacobs I, Davies AP, Leake J, Brown C, Grudzinskas JG, et al. What is the true incidence of primary fallopian tube carcinoma? Int J Gynecol Cancer. 1994;4(6):384–8.

43. Demopoulos RI, Aronov R, Mesia A. Clues to the pathogenesis of fallopian tube carcinoma: a morphological and immunohistochemical case control study. Int J Gynecol Pathol. 2001;20:128-132.

44. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, et al. genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. Gynecologic Oncology. 2001;80(3):341-345.

45. Zweemer RP, Van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. Gynecologic oncology. 2000;76(1):45-50.

46. Lacy MQ, Hartmann LC, Keeney GL, Cha SC, Wieand HS, Podratz KC, et al .c-erbB-2 and p53 expression in fallopian tube carcinoma. Cancer. 1995;75(12):2891-2896.

47. Chung TK, Cheung TH, To KF, Wong YF. Overexpression of p53 and HER2/neu and cmyc in primary fallopian tube carcinoma. Gynecol Obstet Invest. 2000;49:47-51.

48. Riska A, Sund R, Pukkala E, Gissler M, Leminen A. Parity, Tubal Sterilization, Hysterectomy and Risk of Primary Fallopian Tube Carcinoma in Finland, 19752004. Int. J. Cancer. 2007;120:13511354.

49. Riska A, Leminen A. Determinants of Incidence of Primary Fallopian Tube Carcinoma (PFTC). Cancer Epidemiology, Editor, Verma, Mukesh. 2009;472(18):387394.

50. Benoit MF, Hannigan EV. A 10year review of primary fallopian tube cancer at a community hospital: a high association of synchronous and metachronous cancers. Int J Gynecol Cancer. 2006;16:29–35.

51. Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, Scully RE. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. Gynecologic oncology. 1999;72(3):367-379.

52. Ajithkumar TV, Minimole AL, John MM, Ashokkumar OS. Primary fallopian tube carcinoma. Obstetrical & gynecological survey. 2005;60(4):247-252.

53. Peters III WA, Andersen WA, Hopkıns MP, Kumar NB, Morley GW. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. Obstetrics & Gynecology. 1998;71(5):757-762.

54. Eddy GL, Copeland LJ, Gershenson DM, Atkinson EN, Wharton JT, Rutledge FN. Fallopian tube carcinoma. Obstet Gynecol. 1984;64:546552.

55. McMurray EH, Jacobs AJ, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos A. Carcinoma of the fallopian tube. Management and sites of failure. Cancer. 1986; 58:2070–5.

56. Sedlis A. Carcinoma of the fallopian tube. Surg Clin North Am. 1978;58:121.

57. Hu CY, Taymor ML, Hertig AT. Primary carcinoma of the fallopian tube. Am J Obstet Gynecol. 1950;59:58.

58. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y. Fallopian tube cancer. The Roswell Park experience. Cancer. 1990; 66:2661–2667.

59. Rosen AC, Ausch CH, Hafner E, Klein M, Lahousen M, Graf AH and the Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. A 15Year Overview of Management and Prognosis in Primary Fallopian Tube Carcinoma. European Journal of Cancer. 1998;34(11):17251729.

60. Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. Cancer. 2003;97(10):2615–30.

61. Subramanyam BR, Raghavendra BN, Whalen CA, Yee J. Ultrasonic features of fallopian tube carcinoma. Journal of Ultrasound in Medicine. 1984;3(9):391-393.

62. Kol S, Gal D, Friedman M, Paldi E. Preoperative diagnosis of fallopian tube carcinoma by transvaginal sonography and CA-125. Gynecologic oncology. 1990;37(1):129-131.

63. Kurjak A, Kupesic S, Ilijas M, Sparac V, Kosuta D. Preoperative diagnosis of primary fallopian tube carcinoma. Gynecol Oncol. 1998;68:29.

64. Kurjak A, Kupesic S, Jacobs I. Preoperative diagnosis of the primary fallopian tube carcinoma by threedimensional static and power Doppler sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15:246–251.

65. Kawakami S, Togashi K, Kimura I, Nakano Y, Koshiyama M, Takakura K, et al. Primary malignant tumor of the fallopian tube: appearance at CT and MR imaging. Radiology.1993;186(2):503-508.

66. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Maggino T, Zola P, Gabriele A, et al. Analysis of treatment failures and survival of patients with fallopian tube carcinoma: a cooperation task force (CTF) study. Gynecologic oncology. 2001;81(2):150-159.

67. Mutter G, Prat J. Pathology of the Female Reproductive Tract. 3th ed. USA: Springer Science: 2014.

68. Garg K, Levine DA, Olvera N, Dao F, Bisogna M, Secord AA, et al. BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. Am J Surg Pathol. 2013;37(1):138-146.

69. O'Neill CJ, Deavers MT, Malpica A, Foster H, McCluggage WG. An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: significantly higher expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in high-grade neoplasms. The American journal of surgical pathology. 2005;29(8):1034-1041.

70. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, Deavers MT, Malpica A, McCluggage WG. High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. Histopathology. 2007;50(6):773-779.

71. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma:assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2011;120(3):470-473.

72. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(1):58-64.

73. Agoff SN, Mendelin JE, Grieco VS, Garcia RL. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA-1 or -2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. Am J Surg Pathol. 2002;26(2):171-178.

74. Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, Agoff SN, Greer BE, Peters KL, et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. Gynecologic Oncology. 2001;80(2):176-180.

75. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. Journal of clinical oncology: official journal of the American society of Clinical Oncology. 2005;23(1):127-132.

76. Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. Gynecologic Oncology. 2002;87(1):52-56.

77. Rabban JT, Barnes M, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009;33(8):1125-1136.

78. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3985-3990.

79. Hirst JE, Gard GB, McIllroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. International journal of gynecological cancer:official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(5):826-829.

80. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2011;118(7):814-824.

81. Henriksen R, Strang P, Wilander E, Bäckström T, Tribukait B, Öberg K. p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: relationship to clinical and pathological parameters, Ki-67 expression and flow cytometry. Gynecologic oncology. 1994;53(3):301-306.

82. Klemi PJ, Pylkkänen L, Kiilholma P, Kurvinen K, Joensuu H. p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial overian carcinoma. Cancer. 1995;76(7):1201-1208.

83. Levesque MA, Katsaros D, Yu H, Zola P, Sismondi P, Giardina G, et al. Mutant p53 protein overexpression is associated with poor outcome in patients with well or moderately differentiated ovarian carcinoma. Cancer. 1995;75(6):1327-1338.

84. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Givens SS, Zhou Z, Miller GA. Quantification of p53 in epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 1997;66(3):435-438.

85. Röhlke P, Milde-Langosch K, Weyland C, Pichlmeier U, Jonat W, Löning T. p53 is a persistent and predictive marker in advanced ovarian carcinomas: multivariate analysis including comparison with Ki67 immunoreactivity. Journal of cancer research and clinical oncology. 1997;123:496-501.

86. Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, Kamel NA, Edmonson JH, Grill JP, et al. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. Journal of clinical oncology. 1994;12:64-64.

87. Eltabbakh GH, Belinson JL, Kennedy AW, Biscotti CV, Casey G, Tubbs RR, et al. p53 overexpression is not an independent prognostic factor for patients with primary ovarian epithelial cancer. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1997;80(5):892-898.

88. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Scarfone G, Zanaboni F, et al. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1998;82(1):159-167.

89. Hashiguchi Y, Tsuda H, Inoue T, Nishimura S, Suzuki T, Kawamura N. Alteration of cell cycle regulators correlates with survival in epithelial ovarian cancer patients. Human pathology. 2004;35(2):165-175.

90. Carlson W, Elke AM, Parast MM, Michelle S, Hirsch Y, Michael GM, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(25):4160-4165.

91. Sjogren S, Inganas M, Norberg T. The p53 gene in breast cancer: prognostic value of complementary DNA sequencing versus immunohistochemistry J Natl Cancer Inst. 1996; 88:173-182.

92. Zweemer RP, Shaw PA, Verheijen RM, Ryan A, Berchuck A, Ponder BA, et al. Accumulation of p53 protein is frequent in ovarian cancers associated with BRCA1 and BRCA2 germline mutations. Journal of clinical pathology. 1999;52(5):372.

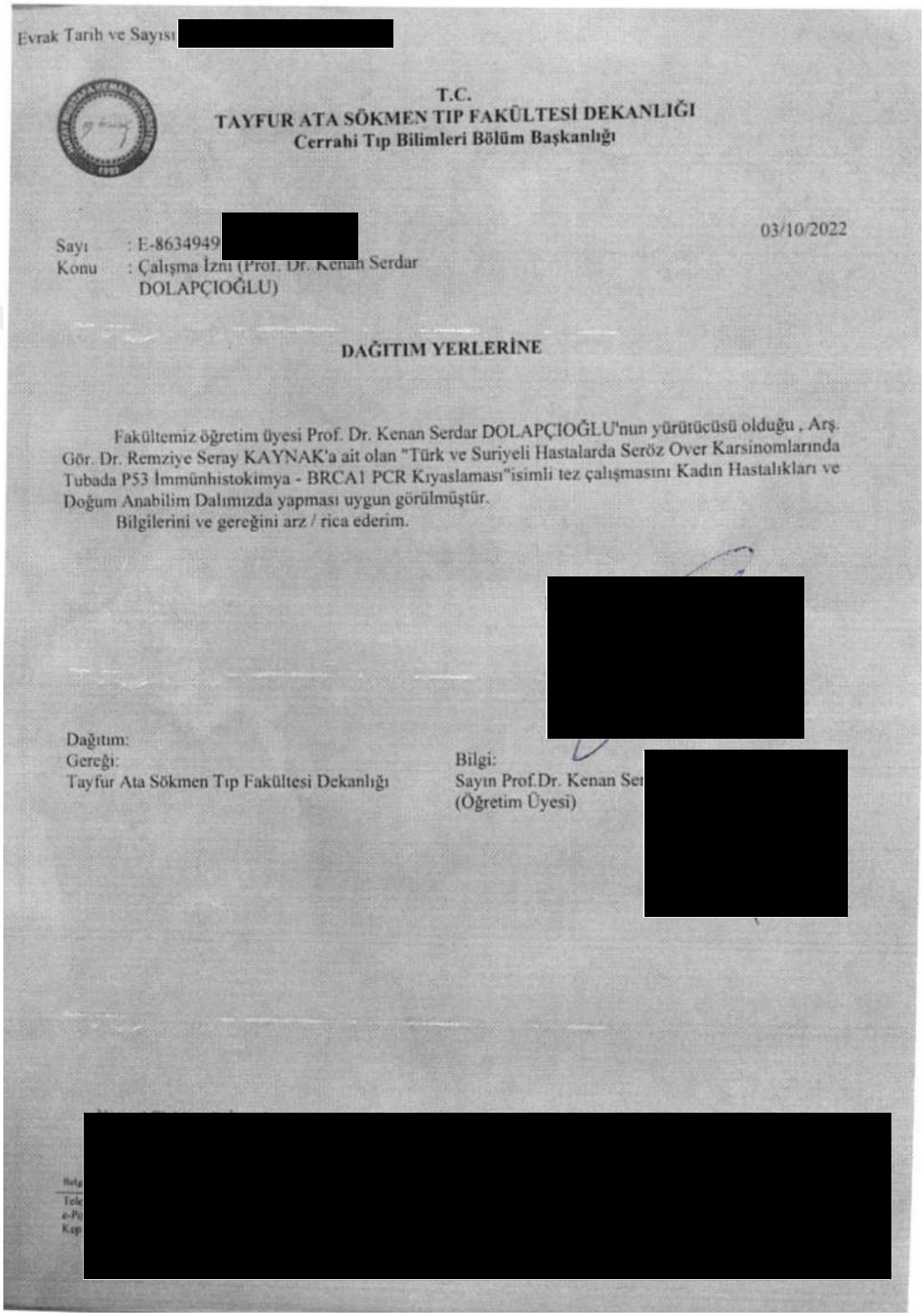
93. Aghmesheh M, Nesland JM, Kaern J, Dorum A, Edwards L, Byth K, et al. No differences in p53 mutation frequencies between BRCA1-associated and sporadic ovarian cancers. Gynecologic oncology. 2004;95(3):430-436.

94. Wang Y, Sessine MS, Zhai Y, Tipton C, McCool K, Kuick R, et al. Lineage tracing suggests that ovarian endosalpingiosis does not result from escape of oviductal epithelium. J Pathol. 2019;249(2):206-214.

95. Soong TR, Howitt BE, Miron A, Horowitz NS, Campbell F, Feltmate CM, et al. Evidence for lineage continuity between early serous proliferations (ESPs) in the Fallopian tube and disseminated high-grade serous carcinomas. J Pathol. 2018;246(3):344-351.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı



Evrak Tarih ve Sayısı [redacted]

T.C.
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Sayı : E-8634949 [redacted] 03/10/2022
Konu : Çalışma İzni (Prof. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU)

DAĞITIM YERLERİNE

Fakültemiz öğretim üyesi Prof. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU'nun yürütücüsü olduğu , Arş. Gör. Dr. Remziye Seray KAYNAK'a ait olan "Türk ve Suriyeli Hastalarda Seröz Over Karsinomlarında Tubada P53 İmmünhistokimya - BRCA1 PCR Kıyaslaması"isimli tez çalışmasını Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalımızda yapması uygun görülmüştür.
Bilgilerini ve gereğini arz / rica ederim.

[redacted]

Dağıtım:
Gereği:
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanlığı

Bilgi:
Sayın Prof.Dr. Kenan Se[redacted]
(Öğretim Üyesi)

[redacted]

[redacted]

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğine,

Konu: Tıpta Uzmanlık Tezi Çalışma Talebi (Remziye Seray KAYNAK)

İlgi: 14.06.2023 tarih, E-95134008-605.01-217872254 sayılı yazınız.

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesinde görevli Araştırma Görevlisi Dr. Remziye Seray KAYNAK sorumluluğunda yürütülmek istenen **Türk ve Suriyeli Hastalarda Seröz Over Karsinomlarında Tubada P53 İmmünhistokimya – BRCA1 PCR Kıyaslaması**" başlıklı tıpta uzmanlık tezinin Kliniğimizin esas faaliyetlerini aksatmayacak şekilde yürütülmesinde / tarafımızca takip edilmesinde herhangi bir sakınca olmayıp, hasta/çalışan güvenliğine uygun görülmüştür. Bu hususta;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

[redacted]

Doç.D

Jinekolojik On

9. ÖZGEÇMİŞ

[redacted] yılında [redacted]'da doğdum. İlkokul ve ortaokul eğitimimi Antakya Cemil Şükrü Çolakoğlu ilköğretim Okulu'nda tamamladım. Ardından Antakya Nihal Turgut Anlar Anadolu Öğretmen Lisesi'ni 2011 yılında derece ile bitirdim. 2012 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültei'ni kazandım. 2018 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Meslek hayatıma pratisyen hekim olarak 2018 yılı eylül ayında Hatay Devlet Hastanesi'nde başladım. 2019 yılı haziran ayında tıpta uzmanlık kurulu sınavı ile Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum bölümüne yerleştim. Asistan doktor olarak eğitimime başladım. Ancak hastanenin 2019 yılı eylül ayında Ankara Şehir Hastanesi'ne katılması üzerine asistanlık eğitimime 2020 yılı ağustos ayına kadar orada devam ettim. Ardından asistanlık eğitimimi memleketim olan Antakya'da tamamlama kararı aldım. Bunun üzerine Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na yatay geçiş amacıyla başvuruda bulundum. Başvurumun kabul edilmesinin ardından eğitimime burada devam ettim.